Expert! CONSULTA

**Activaţi la expertconsult.com**

**complet căutat**
**online**

MANN

**INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ**

***A Companion to anaunwm trs***

Boli de inima

**DOILEA**

**EDIŢIE**

**ELSEVIER**

Insuficienţă cardiacă

**Un însoţitor al bolii de inimă a lui Braunwald**

**Ediţia a II-a**

**Douglas L. Mann, MD, FACC**

Lewin profesor şi şef

Divizia Cardiovasculară

Şcoala de Medicină a Universităţii din Washington;

Cardiolog-şef

Spitalul evreiesc Barnes

St. Louis, Missouri

ELSEVIER

**SAUNDERS**

ELSEVIER

**SAUNDERS**

3251 Riverport Lane

St. Louis, Missouri 63043

INSUFICIENTIA CARDIACA: UN COMPANIER AL BOLII DE INIMA LUI BRAUNWALD, EDIŢIA A DOUA Copyright © 2011, 2004 de Saunders, o amprentă a Elsevier Inc. Toate drepturile rezervate.

Nicio parte a acestei publicaţii nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nicio formă sau prin orice mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, înregistrare sau orice sistem de stocare şi recuperare a informaţiilor, fără permisiunea scrisă a editorului. Detalii despre cum să solicitaţi permisiunea, informaţii suplimentare despre politicile de permisiuni ale editorului şi aranjamentele noastre cu organizaţii precum Centrul de autorizare a drepturilor de autor şi Agenţia de licenţiere a drepturilor de autor, pot fi găsite pe site-ul nostru web: www.elsevier.com/permissions.

Această carte şi contribuţiile individuale conţinute în ea sunt protejate prin drepturi de autor de către Editor (altele decât cele menţionate aici).

ISBN: 978-1-4160-5895-3

Notificări

Cunoştinţele şi cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări şi experienţă ne extind înţelegerea, pot deveni necesare schimbări în metodele de cercetare, practicile profesionale sau tratamentul medical.

Practicienii şi cercetătorii trebuie să se bazeze întotdeauna pe propria experienţă şi cunoştinţe în evaluarea şi utilizarea oricăror informaţii, metode, compuşi sau experimente descrise aici. Atunci când utilizează astfel de informaţii sau metode, aceştia ar trebui să aibă grijă de propria lor siguranţă şi de siguranţa celorlalţi, inclusiv a părţilor pentru care au o responsabilitate profesională.

În ceea ce priveşte orice medicament sau produse farmaceutice identificate, cititorii sunt sfătuiţi să verifice cele mai actuale informaţii furnizate (i) privind procedurile prezentate sau (ii) de către producătorul fiecărui produs care urmează să fie administrat, pentru a verifica doza sau formula recomandată, metoda şi durata de administrare şi contraindicaţiile. Este responsabilitatea practicienilor, bazându-se pe propria experienţă şi cunoştinţele pacienţilor lor, să pună diagnostice, să determine dozele şi cel mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte şi să ia toate măsurile de siguranţă adecvate.

În cea mai mare măsură a legii, nici Editorul, nici autorii, contribuitorii sau editorii nu îşi asumă nicio răspundere pentru orice vătămare şi/sau daune aduse persoanelor sau proprietăţii ca urmare a răspunderii pentru produse, neglijenţă sau în alt mod, sau din orice utilizare sau operare a oricăror metode, produse, instrucţiuni sau idei conţinute în materialul de aici.

Datele de catalogare în publicaţie ale Bibliotecii Congresului

Insuficienţa cardiacă: un însoţitor al bolii de inimă a lui Braunwald / [editat de] Douglas L. Mann. -ed. a II-a.

p. ; cm

Companion v. to: Braunwald's heart disease / editat de Peter

Libby ... [et al.]. a 8-a ed. c2008.

Include referinţe bibliografice şi index.

ISBN 978-1-4160-5895-3

1. Insuficienţă cardiacă. I. Mann, Douglas L. II. boala de inimă a lui Braunwald.

[DNLM: 1. Insuficienţă cardiacă. WG 370 H43618 2010]

RC685.C53H426 2010

616.1'2--dc22 2010010218

*Editor executiv: Natasha Andjelkovic Editor de dezvoltare: Brad McIlwain Manager servicii de editare: Catherine Jackson Manager de proiect: Janaki Srinivasan Kumar Regie de proiectare: Steven Stave*

Tipărit în Statele Unite ale Americii

Ultima cifră este numărul tipărit: 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Lucrând împreună pentru a creşte
bibliotecile în ţările în curs de dezvoltare
www.elsevier.com | www.bookaid.org | www.sabre.org

Fundaţia ELSEVIER SSmftiiid Sabre

Profesorilor şi mentorilor mei, pentru încurajarea şi sprijinul lor de durată,
în special Dr. James W. Covell, căruia nu i-am mulţumit niciodată suficient,
şi Dr. Andrew I. Schafer, căruia nu îi voi mulţumi niciodată suficient.

Douglas L. Mann, MD, FACC

**Michael Acker, MD**

Profesor de Chirurgie, Divizia de Chirurgie Cardiotoracică, Departamentul de Chirurgie, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

**Kirkwood F. Adams, Jr., MD**

Profesor de Medicină, Departamentele de Medicină şi Radiologie, Universitatea din Carolina de Nord din Chapel Hill, Chapel Hill, Carolina de Nord

**Inder S. Anand, MD, FRCP, DPhil (Oxon)**

profesor de medicină, divizia de cardiologie, Universitatea din Minnesota Medical School; Director al Clinicii de insuficienţă cardiacă, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor, Minneapolis, Minnesota

**Stefan D. Anker, MD, PhD**

Profesor de Medicină, Cercetare Aplicată Cachexia, Departamentul de Cardiologie, Charite Medical School, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germania; Centrul de cercetare clinică şi de bază, IRCCS San Raffaele, Roma, Italia

**Piero Anversa, MD**

Profesor de Medicină şi Anestezie, Departamentele de Anestezie şi Medicină, Divizia Cardiovasculară, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

**dr. Catalin F. Baicu**

Profesor asistent de cercetare de medicină, Departamentul Ralph H. Johnson Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor, Charleston, Carolina de Sud

**Kenneth M. Baker, MD**

Profesor şi Vicepreşedinte, Departamentul de Medicină, Divizia de Cardiologie Moleculară; Director, Mayborn Chair in Cardiovascular Research, Texas A&M Health Science Center, Temple, Texas

**Rob S. Beanlands, MD**

Şef, Imagistica cardiacă, Institutul de inimă al Universităţii din Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

**Dr. Kerstin Bethmann**

Departamentul de Cardiologie şi Angiologie, Facultatea de Medicină din Hanovra, Hanovra, Germania

**Courtney L. Bickford, PharmD, BCSPS**

Divizia de farmacie, Universitatea din Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

**Guido Boerrigter, MD**

Laboratorul de Cercetare Cardiorenală, Divizia de Boli Cardiovasculare, Centrul de Cercetare a Inimii şi Plămânilor Mayo, Clinica Mayo şi Colegiul de Medicină a Clinicii Mayo, Rochester, Minnesota

**Roberta C. Bogaev, MD**

Serviciul de Transplant Cardiopulmonar, Texas Heart Institute, Houston, Texas

**Robert O. Bonow, MD**

Max şi Lilly Goldberg profesor distins de cardiologie, Universitatea Northwestern Feinberg School of Medicine; Co-director, Bluhm Cardiovascular Institute, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois

**Julian Booker, MD**

Departamentul de Cardiologie, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas

**Biykem Bozkurt, MD, PhD**

Profesor de Medicină, Secţia de Cardiologie, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor Michael E. DeBakey, Centrul Winters pentru Cercetarea Insuficienţei Inimii, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas

**Michael R. Bristow, MD, PhD**

Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină, Divizia de Cardiologie, Centrul de Ştiinţe ale Sănătăţii de la Universitatea din Colorado, Aurora, Colorado

**John C. Burnett, Jr., MD**

Profesor de Medicină, Laboratorul de Cercetare Cardiorenală, Divizia de Boli Cardiovasculare, Centrul de Cercetare a Inimii şi Plămânilor Mayo, Clinica Mayo şi Colegiul de Medicină a Clinicii Mayo, Rochester, Minnesota

**Daniel J. Cantillon, MD**

Profesor de medicină, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

**Blase A. Carabello, MD, FACC**

Profesor de Medicină şi Vicepreşedinte, Departamentul de Medicină, Colegiul de Medicină Baylor; Medical Care Line Executive, Houston Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas

**Jay N. Cohn, MD**

Profesor de medicină, director, Centrul Rasmussen pentru Prevenirea Bolilor Cardiovasculare, Divizia Cardiovasculară, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Minnesota, Minneapolis, Minnesota

**Wilson S. Colucci, MD**

Profesor de Medicină, Secţia de Medicină Cardiovasculară, Departamentul de Medicină, Centrul Medical al Universităţii din Boston, Boston, Massachusetts

**Leslie T. Cooper, Jr., MD**

Profesor de Medicină, Divizia de Boli Cardiovasculare, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota

**Lisa Costello-Boerrigter, MD, PhD**

Laboratorul de Cercetare Cardiorenală, Divizia de Boli Cardiovasculare, Centrul de Cercetare a Inimii şi Plămânilor Mayo, Clinica Mayo şi Colegiul de Medicină a Clinicii Mayo, Rochester, Minnesota

**Lori B. Daniels, MD**

Divizia de Cardiologie, Universitatea din California, San Diego, San Diego, California

**Reynolds M. Delgado III, MD**

Serviciul de Transplant Cardiopulmonar, Texas Heart Institute, Houston, Texas

**Anita Deswal, MD, MPH**

Profesor asociat de Medicină, Secţiunea de Cardiologie, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor Michael E. DeBakey şi Centrul Winters pentru Cercetarea insuficienței cardiace, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas

**viii Abhinav Diwan, MBBS**

Asistent universitar de Medicină, Centrul pentru

E

Divizia Farmacogenomică şi Cardiovasculară, Departamentul de Medicină Internă, Universitatea Washington şi Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor din St. Louis, St. Louis, Missouri

**Wolfram Doehner, MD, PhD**

Profesor de Medicină, Centrul de Cercetare a AVC, Cercetare Aplicată asupra Caşexiei, Departamentul de Cardiologie, Facultatea de Medicină a Universităţii Charite, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germania

**Hisham Dokainish, MD**

Departamentul de Medicină, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas

**Gerald W. Dorn II, MD**

Profesor de Medicină, Centrul de Farmacogenomică şi Divizia Cardiovasculară, Departamentul de Medicină Internă, Universitatea Washington,

St. Louis, Missouri

**Helmut Drexler, MD**

Profesor de Cardiologie, Departamentul de Cardiologie şi Angiologie, Facultatea de Medicină din Hanovra, Hanovra, Germania

**Arthur M. Feldman, MD, PhD**

Profesor Magee şi preşedinte, Departamentul de Medicină, Jefferson Medical College, Philadelphia, Pennsylvania

**G. Michael Felker, MD, MHS**

Profesor asociat de Medicină, Divizia de Cardiologie, Institutul de Cercetare Clinică Duke, Centrul Medical al Universităţii Duke, Durham, Carolina de Nord

**James D. Flaherty, MD**

Profesor asistent de medicină, cardiologie intervenţională, Universitatea Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

**John S. Floras, MD, DPhil, FRCPC, FACC, FAHA**

Profesor de medicină, Spitalul Mount Sinai, Reţeaua de sănătate universitară, Divizia de Cardiologie, Universitatea din Toronto, Toronto, Ontario, Canada

**Viorel G. Florea, MD, PhD, DSc, FACC**

Profesor asistent de medicină, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Minnesota, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor, Minneapolis, Minnesota

**Gary S. Francis, MD**

Profesor de Medicină, Divizia Cardiovasculară, Universitatea din Minnesota, Minneapolis, Minnesota

**Wayne Franklin, MD**

Asistent universitar de Medicină; Director medical, Centrul de boli cardiace congenitale pentru adulţi din Texas, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas

**OH Frazier, MD**

Serviciul de Transplant Cardiopulmonar, Texas Heart Institute, Houston, Texas

**Matthias Freidrich, MD**

Institutul Cardiovascular Libin, Calgary, Alberta, Canada

**Ronald S. Freudenberger, MD**

Director, Centrul pentru insuficienţă cardiacă avansată, Spitalul Lehigh Valley şi Reţeaua de sănătate, Allentown, Pennsylvania; Profesor de Medicină, Colegiul de Medicină al Universităţii de Stat din Pennsylvania, Colegiul de Stat, Pennsylvania

**Mihai Gheorghiade, MD, FACC**

profesor de medicină şi chirurgie; Şef asociat, Divizia de Cardiologie; Şef, Serviciul Clinic de Cardiologie, Director, Unitatea de Telemetrie, Universitatea Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

**Thomas D. Giles, MD**

Profesor de Medicină, Institutul Inimii şi Vasculare, Centrul de Ştiinţe ale Sănătăţii al Universităţii Tulane, New Orleans, Louisiana

**Stephen Gottlieb, MD**

Profesor de medicină, Universitatea din Maryland, Şcoala de Medicină, Baltimore, Maryland

**Yusuf Hassan, MD**

Divizia de Cardiologie, Universitatea din Texas Houston Health Science Center, Houston, Texas

**Edward P. Havranek, MD**

Profesor de medicină, Denver Health Medical Center, Universitatea din Colorado Denver School of Medicine, Denver, Colorado

**Shunichi Homma, MD**

Şef asociat, Divizia de Cardiologie; Director, Cardiovascular Ultrasound Laboratories, profesor de medicină, Margaret Milliken Hatch profesor de medicină, New York Presbyterian Hospital, New York, New York

**Burkhard Hornig, MD**

Departamentul de Cardiologie şi Angiologie, Facultatea de Medicină din Hanovra, Hanovra, Germania

**Steven R. Houser, dr., FAHA**

Profesor de fizică, Centrul de Cercetare Cardiovasculară, Laboratoarele de Cardiologie Moleculară şi Celulară, Departamentul de Fiziologie, Şcoala de Medicină a Universităţii Temple, Philadelphia, Pennsylvania

**Joanne S. Ingwall, PhD**

Profesor de medicină (fiziologie), Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

**Shahrokh Javaheri, MD**

Profesor emerit de Medicină, Universitatea din Cincinnati, Colegiul de Medicină; Director medical, Sleepcare Diagnostics, Cincinnati, Ohio

**John Lynn Jefferies, MD, MPH**

Profesor asistent de Pediatrie, Departamentul de Pediatrie, Colegiul de Medicină Baylor, Spitalul de Copii din Texas, Houston, Texas

**Mariell Jessup, MD**

Profesor de Medicină, Divizia Cardiovasculară, Departamentul de Medicină, Universitatea din Pennsylvania, Şcoala de Medicină, Philadelphia, Pennsylvania

**Saurabh Jha, MBBS**

Profesor asistent de radiologie, Spitalul de la Universitatea din Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

**Jan Kajstura, dr**

Departamentul de Anestezie, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

**David A. Kass, MD**

Abraham şi Virginia Weiss profesor de cardiologie;

profesor de medicină; Profesor de Inginerie Biomedicală, Institutul de Cardiobiologie Moleculară, Divizia de Cardiologie, Instituţiile Medicale Johns Hopkins, Baltimore, Maryland

**Arnold M. Katz, MD, DMed (honorată)**

Profesor emerit de Medicină, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Connecticut, Farmington, Connecticut; Profesor invitat de Medicină şi Fiziologie, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire

**Richard N. Kitsis, MD**

Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină, Albert

Colegiul de Medicină Einstein, Bronx, New York

**Marvin A. Konstam, MD**

profesor de medicină, Tufts University School of Medicine; Director, Centrul Cardiovascular, Centrul Medical Tufts, Boston, Massachusetts

**Varda Konstam, dr**

Universitatea din Massachusetts, Boston, Massachusetts

**William E. Kraus, MD**

Profesor de medicină la Duke University School of Medicine, Durham, Carolina de Nord

**Rajesh Kumar, dr**

Profesor asistent, Departamentul de Medicină Internă, Divizia de Cardiologie Moleculară, Texas A&M Health Science Center, Colegiul de Medicină, Temple, Texas

**Ulf Landmesser, MD**

Profesor asistent de medicină, Departamentul de Cardiologie şi Angiologie, Facultatea de Medicină din Hanovra, Hanovra, Germania

**Thierry H. Le Jemtel, MD**

Catedra Henderson şi profesor de medicină; Director,

Programul de insuficienţă cardiacă şi transplant cardiac, Universitatea Tulane, New Orleans, Louisiana

**Ilana Lehmann, dr**

Universitatea din Massachusetts, Boston, Massachusetts

**Annarosa Leri, MD**

Profesor asociat, Departamentul de Anestezie, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

**Martin M. LeWinter, MD**

Profesor de medicină şi fiziologie moleculară şi biofizică, Universitatea din Vermont, Colegiul de Medicină, Burlington, Vermont

**Chang-Seng Liang, MD, PhD**

Profesor de Medicină, Secţia de Medicină Cardiovasculară, Departamentul de Medicină, Centrul Medical al Universităţii din Boston, Boston, Massachusetts

**Alan S. Maisel, MD**

Profesor de Medicină, Divizia de Cardiologie, Universitatea din California-San Diego, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor, San Diego, California

**Donna M. Mancini, MD**

Profesor de medicină, Columbia-Presbyterian Medical Center, New York, New York

**Douglas L. Mann, MD, FACC**

Lewin profesor şi şef, Divizia Cardiovasculară, Şcoala de Medicină a Universităţii din Washington; Cardiolog şef, Barnes Jewish Hospital, St. Louis, Missouri

**Kenneth B. Margulies, MD**

Profesor de medicină, Institutul Cardiovascular, Departamentul de Medicină, Universitatea din Pennsylvania, Şcoala de Medicină, Philadelphia, Pennsylvania

**Ali J. Marian, MD**

Profesor de Medicină Moleculară şi Medicină Internă (Cardiologie); Director, Centrul de Cercetare Genetică Cardiovasculară, Institutul de Medicină Moleculară al Fundaţiei Brown, Centrul de Ştiinţe a Sănătăţii al Universităţii din Texas, Institutul Inimii din Texas de la Spitalul Episcopal St. Luke, Houston, Texas

**Matthew Maurer, MD**

Profesor asistent de medicină clinică, Universitatea Columbia, Colegiul Medicilor şi Chirurgilor, New York, New York

**Dennis M. McNamara, MD, MSc**

Profesor de medicină, director, Programul de insuficienţă cardiacă/transplant, Universitatea din Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

**Mandeep R. Mehra, MBBS, FACC, FACP**

Profesor de medicină, Herbert Berger Profesor şi şef de cardiologie, Universitatea din Maryland, Şcoala de Medicină, Baltimore, Maryland

**Gustavo F. Mendez Machado, MD, MSc, FESC**

Cardiolog consultant, Departamentul de Cercetare, IMSS Adolfo Ruiz Cortines National Medical Center, Veracruz, Mexic

**Marco Metra, MD**

Divizia de Cardiologie, Departamentul de Medicină Experimentală şi Aplicată, Universitatea din Brescia, Brescia, Italia

**Debra K. Moser, DNSc, RN, FAAN**

Profesor și catedră Gill de Nursing, Universitatea din Kentucky, Colegiul de Nursing, Lexington, Kentucky

**Wilfried Mullens, MD**

Institutul Inimii și Vasculare, Clinica Cleveland, Cleveland, Ohio

**Ashleigh A. Owen, MD**

Universitatea Medicală din Carolina de Sud, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor Ralph H. Johnson, Charleston, Carolina de Sud

**Jing Pan, MD, PhD**

Profesor asistent, Departamentul de Medicină Internă, Divizia de Cardiologie Moleculară, Texas A&M Health Science Center, Colegiul de Medicină, Temple, Texas

**Richard D. Patten, MD, FACC**

Profesor asistent de Medicină, Centrul Medical Catolic, Institutul Inimii din New England, Manchester, New Hampshire

**Naveen Pereira, MD**

Divizia de Boli Cardiovasculare, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota

**Linda R. Peterson, MD, FACC, FAHA, FASE**

Profesor asociat de Medicină și Radiologie, Divizia Cardiovasculară, Divizia de Geriatrie și Științe Nutriționale, Școala de Medicină a Universității Washington, St. Louis, Missouri

**Ileana L. Pina, MD**

Profesor de medicină, Universitatea Case Western Reserve, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio

Philip J. Podrid, MD

profesor de medicină și profesor asociat de

Farmacologie, Școala de Medicină a Universității din Boston, Boston, Massachusetts

**J. David Port, dr**

Departamentul de Medicină, Divizia de Cardiologie, Departamentul de Farmacologie, Centrul de Științe ale Sănătății al Universității din Colorado, Aurora, Colorado

**Kumudha Ramasubbu, MD**

Profesor asistent de medicină, Centrul Winters pentru Cercetarea insuficienţei cardiace, Departamentul de Medicină, Centrul medical pentru afacerile veteranilor Michael E. DeBakey, Houston, Texas

**Barbara Riegel, DNSc, RN, FAAN**

Profesor, Universitatea din Pennsylvania, Scoala de Nursing, Philadelphia, Pennsylvania

**GE Sandler**

Profesor de Medicină, Institutul Inimii şi Vasculare, Centrul de Ştiinţe ale Sănătăţii al Universităţii Tulane, New Orleans, Louisiana

**Douglas B. Sawyer, MD, PhD**

Profesor de Medicină, Secţia de Medicină Cardiovasculară, Departamentul de Medicină, Centrul Medical al Universităţii Vanderbilt, Nashville, Tennessee

**Joel Schilling, MD, PhD**

Instructor în Medicină, Divizia Cardiovasculară, Şcoala de Medicină a Universităţii Washington, St. Louis, Missouri

**Leo Slavin, MD**

Medic cercetător, Divizia de Cardiologie, Universitatea din California-San Diego, San Diego, California

**Francis G. Spinale, MD, PhD**

Profesor de chirurgie, Universitatea Medicală din Carolina de Sud, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor Ralph H. Johnson, Charleston, Carolina de Sud

**Randall C. Starling, MD, MPH**

Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină Cardiovasculară, Secţiunea de Insuficienţă cardiacă şi Medicină Transplant Cardiac, Centrul Kaufman pentru Insuficienţă Inimii, Institutul Inimii şi Vasculare, Clinica Cleveland, Cleveland, Ohio

**Lynne Warner Stevenson, MD**

Profesor de medicină, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

**dr. Carmen Sucharov**

Profesor asistent de medicină, Departamentul de Medicină, Divizia de Cardiologie, Centrul de Ştiinţe ale Sănătăţii de la Universitatea din Colorado, Aurora, Colorado

**Heinrich Taegtmeyer, MD, DPhil**

Profesor de medicină, Departamentul de Medicină Internă, Divizia de Cardiologie, Universitatea din Texas-Houston Medical School, Houston, Texas

**WH Wilson Tang, MD**

Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină Cardiovasculară, Institutul Inimii şi Vasculare, Clinica Cleveland, Cleveland, Ohio

**Anne L. Taylor, MD**

Profesor de medicină, Universitatea Columbia, Colegiul Medicilor şi Chirurgilor, New York, New York

**John R. Teerlink, MD**

Profesor de Medicină Clinică, Secţia de Cardiologie, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor din San Francisco, Universitatea din California-San Francisco, San Francisco, California

**Veli K. Topkara, MD**

Centrul de Cercetare Cardiovasculară, Divizia de Cardiologie, Departamentul de Medicină, Şcoala de Medicină a Universităţii Washington, St. Louis, Missouri

**Jeffrey A. Towbin, MD**

Profesor de Pediatrie, Institutul Inimii, Departamentul de Pediatrie, Centrul Medical al Spitalului de Copii din Cincinnati, Cincinnati, Ohio

**Patricia A. Uber, PharmD**

Profesor asistent de medicină, Divizia de Cardiologie, Universitatea din Maryland, Şcoala de Medicină, Baltimore, Maryland

**Peter VanBuren, MD**

Profesor asociat de Medicină şi Fiziologie Moleculară şi Biofizică, Universitatea din Vermont Colegiul de Medicină, Burlington, Vermont

**Ramachandran S. Vasan, MD**

Şef Secţie, Medicină Preventivă, Secţiile de Medicină Preventivă şi Cardiologie, Şcoala de Medicină a Universităţii din Boston, Boston, Massachusetts

**Raghava S. Velagaleti, MD**

Studiul Framingham Heart al Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge, Framingham, Massachusetts

**Dr. Stephan von Haehling**

Cercetare aplicată în Cachexia, Departamentul de Cardiologie, Facultatea de Medicină a Universităţii Charite, Campus Virchow- Klinikum, Berlin, Germania

**Bruce L. Wilkoff, MD**

Director al dispozitivelor de stimulare cardiacă şi tahiaritmie, Secţia de stimulatoare cardiace şi electrofiziologie, Robert şi Suzanne Tomsich, Departamentul de Medicină Cardiovasculară, Clinica Cleveland; Profesor de medicină, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

**Kai C. Wollert, MD**

Profesor de Cardiologie, Departamentul de Cardiologie şi Angiologie, Facultatea de Medicină din Hanovra, Hanovra, Germania

**Edward TH Yeh, MD**

Profesor de Medicină, Departamentul de Cardiologie, Centrul de Cancer MD Anderson al Universităţii din Texas, Houston, Texas

**James B. Young, MD**

Profesor de medicină şi decan executiv, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

**Maria C. Ziadi, MD**

Institutul de inimă al Universităţii din Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

**Michael R. Zile, MD**

Profesor de Medicină, Divizia de Cardiologie, Departamentul de Medicină, Universitatea Medicală din Carolina de Sud, Institutul de Cercetare Cardiacă Gazes, Charleston, Carolina de Sud

În ceea ce la suprafaţă pare a fi un paradox, prevalenţa, incidenţa şi mortalitatea insuficienţei cardiace sunt în creştere constantă, în ciuda progresului fenomenal în diagnosticarea şi tratamentul tuturor formelor de boli cardiace. Pe măsură ce gestionăm cu succes, dar nu vindecăm, pacienţii cu boli de inimă, afectarea muşchilor cardiaci persistă şi uneori progresează pe măsură ce mecanismele compensatorii adaptive devin dezadaptative. Cu durata de viaţă în creştere constantă şi „epidemiile" în creştere de diabet, obezitate şi fibrilaţie atrială la vârstnici, scena este acum pregătită pentru o creştere mare a numărului de cazuri de insuficienţă cardiacă. Astfel, ne confruntăm cu mari provocări în încercarea noastră de a controla bolile cardiace.

Cum vom câştiga această bătălie? Cu siguranţă nu cu un singur glonţ magic, fie că este o genă, un dispozitiv sau un medicament. Credem că excelenta carte a lui Douglas Mann, Heart Failure, detaliază planul potrivit. Ca în orice bătălie, trebuie să înţelegem terenul pe care se va duce. Primele trei secţiuni ale Insuficienţei cardiace fac exact asta. Secţiunea I se adânceşte în mecanismele de bază de bază la niveluri genetice, moleculare, tisulare, de organe şi organism, în timp ce secţiunea II descrie fiziopatologia progresiei bolii. Aceste discuţii implică nu numai inima, ci şi patul vascular, sistemele neurohormonale, rinichii şi plămânii. Cele mai frecvente etiologii ale insuficienţei cardiace sunt descrise în Secţiunea III.

Secţiunea IV oferă o descriere detaliată a manifestărilor clinice şi a caracteristicilor de laborator ale insuficienţei cardiace. În cele din urmă, armamentul actual în tratamentul insuficienţei cardiace - medicamente, dispozitive şi intervenţii chirurgicale - şi modul în care fiecare dintre acestea (şi combinaţiile lor) poate fi implementat în mod optim sunt descrise în Secţiunea V.

Lider în lupta împotriva unuia dintre cei mai încăpăţânaţi duşmani ai omenirii, Dr. Mann ar trebui felicitat pentru că a ales subiectele potrivite şi cei mai buni autori care să scrie despre ele. Editarea sa pricepută a pus totul împreună, făcând această carte mult mai mare decât simpla suma a excelentelor capitole individuale.

Această a doua ediţie se bazează pe prima, care a fost primită cu căldură. O treime din capitole sunt noi. Multe capitole care au apărut în ultima ediţie au autori noi şi toate au fost actualizate pentru a include cele mai recente date şi cercetări.

Mulţumiri speciale se datorează autorilor, tuturor anchetatorilor sau clinicienilor distinşi, pentru contribuţiile lor excelente. Această splendidă a doua ediţie a Insuficienţei cardiace va fi enorm de utilă specialiştilor cardiovasculari care îngrijesc numărul tot mai mare de pacienţi cu insuficienţă cardiacă; va fi la fel de util pentru cei care se instruiesc pentru a oferi această îngrijire, precum şi pentru profesorii lor. Cu toate acestea, beneficiarii finali ai acestei cărţi vor fi milioane de pacienţi cu insuficienţă cardiacă din întreaga lume.

Suntem mândri că această a doua ediţie a Insuficienţei cardiace este un însoţitor valoros şi indispensabil al Bolilor de inimă: un manual de boli cardiovasculare.

Eugene Braunwald Boston, Massachusetts

Robert Bonow Chicago, Illinois

Peter Libby Boston, Massachusetts

Douglas P Zipes Indianapolis, Indiana

Observaţia că mai multe dintre subiectele discutate ca terapii emergente în prima ediţie a Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease au devenit acum fie standardul de îngrijire (de exemplu, resincronizarea cardiacă), fie sunt testate în studii clinice multicentre, multinaţionale (de exemplu, terapia cu celule stem) ar putea fi privită ca o justificare majoră a ediţiei Failure pentru publicarea unei a doua ediţii. Dincolo de actualizarea capitolelor abordate în prima ediţie, viziunea pentru cea de-a doua ediţie a fost de a oferi o platformă educaţională extrem de largă, care să servească pentru a favoriza o înţelegere şi apreciere mai completă a sindromului clinic al insuficienţei cardiace.

În acest scop, a doua ediţie conţine 20 de capitole complet noi, care nu au fost incluse în prima ediţie. Un accent deosebit a fost acordat secţiunilor privind evaluarea clinică şi tratamentul insuficienţei cardiace (vezi mai jos), care au fost extinse cu 75% faţă de prima ediţie. Ca şi în cazul primei ediţii, scopul organizării acestui text a fost de a oferi cursanţilor, oamenilor de ştiinţă şi clinicienilor practicanţi o resursă care să prezinte o imagine de ansamblu completă, de la bancă până la pat, a domeniului insuficienţei cardiace, care ar putea fi citită de la început până la sfârşit, sau secţiune cu secţiune. A doua ediţie păstrează aceeaşi organizare ca şi prima ediţie şi este împărţită în cinci secţiuni care progresează logic de la mecanismele moleculare şi celulare de bază care stau la baza insuficienţei cardiace (Secţiunea 1), la mecanismele care duc la progresia bolii în insuficienţa cardiacă (Secţiunea 2), la baza etiologică pentru insuficienţa cardiacă (Secţiunea 3) şi, în final, la evaluarea clinică (Secţiunea 4) şi tratamentul insuficienţei cardiace (Secţiunea 5).

Ca şi în prima ediţie, multe dintre capitole au fost concepute pentru a fi paralele, ceea ce ar trebui să permită cititorilor să se concentreze asupra aspectelor insuficienţei cardiace pe care le consideră cele mai interesante. De exemplu, a doua ediţie conţine capitole care acoperă aspectele de bază şi clinice ale insuficienţei cardiace cu o fracţie de ejecţie păstrată, precum şi aspectele de bază şi clinice ale terapiei cu celule stem şi ale regenerării miocardice. A doua ediţie include şi noi capitole care reflectă creşterea generală în domeniu (de exemplu, biomarkeri, dispozitive cardiace, imagistică cardiacă, farmacogenomică, îngrijiri paliative în insuficienţa cardiacă), precum şi o aprofundare crescută a înţelegerii în domeniu (de exemplu, recuperare miocardică, cardiomiopatie diabetică, insuficienţă cardiacă ca urmare a chimioterapiei, insuficienţă cardiacă în populaţii speciale). În plus, această ediţie conţine câteva capitole unice care nu au fost acoperite până acum în manualele tradiţionale despre insuficienţa cardiacă, inclusiv subiectul important al insuficienţei cardiace în ţările în curs de dezvoltare, problema emergentă a măsurării semnificative a calităţii rezultatelor în insuficienţa cardiacă şi zona neglijată a cogniţiei în insuficienţa cardiacă.

Măsura în care cea de-a doua ediţie a cărţii Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease oferă cititorilor o imagine de ansamblu cuprinzătoare a domeniului insuficienţei cardiace reflectă expertiza şi cunoştinţele extraordinare ale autorilor care şi-au contribuit timpul şi eforturile profesionale la această întreprindere. A fost o mare plăcere să lucrez cu ei şi a fost marea mea noroc să învăţ de la ei. Deşi s-a făcut orice încercare de a actualiza cât mai mult conţinutul capitolelor individuale şi de a include toate schimbările care au avut loc în domeniu în timp ce acest text era în curs de dezvoltare, recunoaştem provocarea de a surprinde toate elementele esenţiale ale unui domeniu care evoluează rapid. În consecinţă, această a doua ediţie va fi accesibilă online, precum şi în format tipărit, pe aceeaşi platformă Expert Consult care găzduieşte textul părinte, Braunwald's Heart Disease, care include actualizări regulate de conţinut.

Douglas L. Mann, MD, FACC

In memoriam - Helmut Drexler

L-am întâlnit prima dată pe Helmut Drexler în decembrie 1996, la un simpozion la Casa Europeană a Inimii din Sophia Antipolis, Franţa. Helmut era în audienţă şi asculta o prezentare pe care o ţinem. După ce prezentarea s-a terminat, Helmut s-a ridicat şi a început să pună o serie de întrebări provocatoare şi incredibil de perspicace. Deşi am făcut tot posibilul să îi răspund la întrebări, trebuie să nu fi fost mulţumit pentru că a aşteptat până când am coborât de pe podium şi a continuat să-mi pună întrebări şi mai provocatoare. Era absolut necruţător. Astfel a început prietenia mea cu Helmut Drexler, care a durat până la moartea sa prematură, pe 13 septembrie 2009.

Helmut era un gânditor critic care nu lua nimic de la sine înţeles. Era un epistemolog clasic, care punea la îndoială totul pentru că dorea să înţeleagă natura lucrurilor la nivelul lor cel mai fundamental. Pasiunea lui pentru înţelegerea mecanismelor de bază ale insuficienţei cardiace era nesfârşită, iar energia lui pentru a transpune aceste cunoştinţe la pat era nemărginită. Pe parcursul carierei sale, el a adus contribuţii fundamentale la înţelegerea noastră a rolului disfuncţiei endoteliale, a sistemului renină-angiotensină şi a inflamaţiei în insuficienţa cardiacă. El a fost primul care a condus un studiu clinic randomizat de terapie cu celule de măduvă osoasă transcoronară pentru pacienţii cu infarct miocardic acut, precum şi primul care a evidenţiat deficienţele acestui studiu. Lucrarea sa cea mai semnificativă, care a venit cu puţin timp înainte de moartea sa, s-a concentrat pe mecanismele moleculare ale cardiomiopatiei postpartum şi a deschis calea pentru dezvoltarea unui potenţial nou tratament pentru pacienţii cu această boală orfană. În ciuda tuturor succesului său, priorităţile principale ale lui Helmut au fost întotdeauna familia şi prietenii săi, precum şi facultatea sa, mulţi dintre care au continuat să aibă cariere academice independente de succes, cum ar fi Denise Hilfiker-Kleiner, Kai Wollert, Bernhard

Schieffer şi Ulf Landmesser, printre alţii. Îi rămân în supravieţuire frumoasa sa soţie Krista şi fiica Beatrice, care a absolvit recent facultatea de medicină.

Ultima dată când l-am văzut pe Helmut, am luat cina împreună. După ce ne-am informat unii pe alţii cu privire la activităţile noastre ştiinţifice şi am împărtăşit pasiunea noastră reciprocă pentru familie, prieteni şi vin roşu, i-am spus că mă gândeam să mă mut într-un alt oraş pentru a-şi asuma o nouă poziţie academică. Helmut şi-a ridicat ochii de la masă şi a fost cu adevărat entuziasmat pentru mine, dar apoi a menţionat că mutarea a fost dificilă, deoarece era greu să stabileşti prietenii puternice pe măsură ce cineva îmbătrâneşte. După cum am aflat de-a lungul anilor în care l-am cunoscut pe Helmut, în general avea dreptate în majoritatea lucrurilor. Odată cu moartea lui, am pierdut un prieten bun care nu poate fi înlocuit la nicio vârstă.

Douglas L. Mann, MD, FACC

Orice lucrare de referinţă clinică de dimensiunea şi complexitatea insuficienţei cardiace: un însoţitor al bolii cardiace a lui Braunwald nu are loc în vid. Aş dori să încep, în primul rând, prin a-i mulţumi Dr. Eugene Braunwald pentru că mi-a oferit oportunitatea de a edita volumul însoţitor concentrându-se pe insuficienţa cardiacă. De asemenea, aş dori să mulţumesc Dr. Bonow, Libby şi Zipes, care m-au învăţat arta editării în timpul uceniciei mele la cea de-a opta ediţie a Braunwald's Heart Disease. Măsura în care cea de-a doua ediţie a însoţitorului de insuficienţă cardiacă este îmbunătăţită faţă de prima este atribuită a ceea ce am învăţat de la co-editorii mei seniori. De asemenea, vreau să mulţumesc personalului incredibil de susţinut de la Elsevier, care mi-a permis să aduc o mulţime de îmbunătăţiri la conţinutul şi designul vizual al textului pe măsură ce era în curs de dezvoltare. În special, aş dori să mulţumesc următorilor membri ai personalului Elsevier pentru îngăduinţa şi asistenţa neobosită: editorul de dezvoltare Marla Sussman, managerul de proiect Janaki Srinivasan, editorul executiv Natasha Andjelkovic şi asistentul ei editorial Brad McIlwain. De asemenea, aş dori să mulţumesc asistentei mele administrative, doamnei Mary Wingate, care a rămas neclintită, indiferent de câte ori i-am cerut să reediteze, să reformateze sau să refacă acelaşi capitol. În cele din urmă, aş fi complet neglijent dacă nu aş mulţumi soţiei mele incredibil de susţinută, Laura, care a tolerat atât prezenţa, cât şi absenţa mea pe tot parcursul procesului de editare şi scriere pentru cea de-a doua ediţie a Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease.

Douglas L. Mann, MD, FACC

CĂUTAȚI ACESTE ALTE TITLURI ÎN
FAMILIA BRAUNWALD'S Heart Disease!

Theroux: Sindroame coronariene acute, ediția a 2-a
Taylor: Atlasul tomografiei computerizate cardiace
Kramer și Hundley: Atlasul rezonanței magnetice cardiace
Lilly: Revizuirea și evaluarea bolilor cardiace

Otto și Bonow: Valvular Heart Disease, ediția a 3-a
Issa: Clinical Arhythmology and Lipidology
Ballantyne: Clinical Lipidology

Antman: Cardiovascular Therapeutics, Ediția a 3-a
Black și Elliott: Hypertension
Creager, Loscalzo și Dzau: Vascular Medicine
Moser și Riegel: Cardiac Nursing

CAPITOLUL 1

Insuficiența cardiacă ca clinică

Sindromul, 1

Insuficiența cardiacă ca tulburare circulatorie, 1

Concepte în evoluție în fiziopatologia insuficienței cardiace

Arhitectura alterată a inimilor care eșuează, 2

Hemodinamică anormală, 3

Echilibrul de lichide dezordonat, 3

Anomalii biochimice, 3

Hipertrofie maladaptativă, 4

Genomica, 4

Epigenetica, 5

Concluzii și viitor

Direcții, 5

Arnold M. Katz

Ne-am atins înţelegerea actuală a insuficienţei cardiace printr-o evoluţie remarcabilă a ideilor care, pentru medicina occidentală, se întinde înapoi cu mai bine de 2500 de ani.1-2 Începând cu secolul al V-lea î.Hr., medicii şi oamenii de ştiinţă au privit acest sindrom clinic în cel puţin nouă moduri diferite (Tabelul 1-1). decalajul dintre ştiinţa de bază şi medicina clinică.4 Acest iterativ

sucul, fă asta timp de unsprezece zile când luna scade, pentru că şi omul scade în abdomen."8

INSUFICIENTIA CARDIACA CA TULBURARE CIRCULATORIE

şi noptieră, între de bază

Procesul a folosit noile cunoştinţe de fiziopatologie pentru a îmbunătăţi îngrijirea pacientului, în timp ce, în acelaşi timp, validarea clinică a noilor abordări terapeutice a adăugat cunoştinţelor noastre despre fiziologia de bază.

INSUFICIENTA CARDIACA CA SINDROM CLINIC

Textele clinice atribuite lui Hipocrate, dintre care majoritatea au fost scrise între secolele al V-lea şi al III-lea î.e.n., descriu pacienţi cu dificultăţi de respiraţie, edem şi anasarca.5 Cu toate acestea, deoarece acestea nu sunt specifice, mulţi dintre aceşti pacienţi au suferit probabil şi alte afecţiuni decât insuficienţa cardiacă. Motivul major pentru care diagnosticul este dificil, şi adesea imposibil, este că aceste texte nu au o bază în fiziopatologie. Palpitaţiile şi respiraţia scurtă, de exemplu, au fost atribuite în mod obişnuit trecerii flegmei, un umor rece generat de creier, în piept.

În secolul al treilea î.Hr., centrul ştiinţei medicale s-a mutat în Alexandria, Egipt, unde Herophilus şi Erasistratus au efectuat disecţie umană şi experimente fiziologice. Deşi fiziologii alexandrini au recunoscut că inima se contractă şi au înţeles funcţia valvelor semilunare, eforturile lor nu au avut niciun impact asupra înţelegerii insuficienţei cardiace, deoarece nu şi-au dat seama că inima este o pompă care circulă sângele. Cu toate acestea, opiniile lor au avut o influenţă majoră asupra lui Galen, un medic grec care a trăit în Imperiul Roman în timpul secolului al II-lea şi ale cărui scrieri aveau să domine gândirea occidentală timp de mai bine de 1500 de ani. Galen ştia, de asemenea, că volumul ventricular scade în timpul sistolei şi a înţeles funcţia valvelor inimii, dar a văzut inima mai degrabă o sursă de căldură decât o pompă (Figura 1-1). Galen a palpat pulsul arterial şi a descris ceea ce aproape sigur reprezintă fibrilaţia atrială atunci când a observat „neregularitate sau neuniformitate completă [a pulsului], atât în bătaia unică, cât şi în succesiunea de bătăi"6; totuşi, el credea că pulsul este transmis de-a lungul pereţilor arterelor, mai degrabă decât prin fluxul sanguin pulsatil prin lumenii acestora.7

Neînţelegerea fiziopatologiei insuficienţei cardiace a făcut imposibilă aprecierea cauzelor semnelor şi simptomelor acestui sindrom şi a exclus orice terapie raţională. Acest lucru a oferit un fundal pentru tratamentele dispneei şi hidropiziei, care includ „luaţi scabwort şi

măcinaţi şi stoarceţi-i sucul printr-o cârpă, colectaţi într-o coajă de ou şi temperaţi cu fagure; da pacientului zilnic o coajă plină de

Corelaţiile dintre manifestările clinice şi anomaliile cardiace au devenit posibile la începutul secolului al XVI-lea, când medicii au început să efectueze autopsii pentru a identifica cauzele bolii.9 Cu toate acestea, nu a existat nicio modalitate de a defini relaţiile mecaniciste între constatările clinice şi cele ale autopsiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă până în 1628, când William Harvey a descris circulaţia (Figura 1-2):

„Sunt obligat să concluzionez că la animale sângele este condus în jurul unui circuit cu o mişcare circulară neîncetată, că aceasta este o activitate sau o funcţie a inimii pe care o desfăşoară în virtutea pulsaţiei sale şi că, în concluzie, constituie singurul motiv pentru mişcarea pulsatilă a acelei inimi."10

În secolul următor, medicii au început să folosească descoperirea lui Harvey pentru a înţelege patofiziologia insuficienţei cardiace (Figura 1-3). Prima descriere a bazei hemodinamice a acestui sindrom nu poate fi atribuită unui singur individ, în parte, deoarece progresele medicale din secolele al XVII-lea şi al XVIII-lea au fost

**TABELUL 1-1**

**Schimbarea vederilor asupra insuficienţei cardiace***

I. Un sindrom clinic

II. O tulburare circulatorie

III. Arhitectura modificată a inimilor care nu au fost

Hemodinamică anormală

Echilibrul lichidelor dezordonat

VI. Anomalii biochimice

Inaniţie energetică Contractilitate deprimată Stimulare neuroumorală

VII. Hipertrofie neadaptativă

VIII. Genomica

IX. Epigenetica

„Modificat de la referinţa 1.

CH 1

spiritele

Aer

Pneuma (aer)

Pneuma (aer)

Plămân

Arterial venos v.

pură

sânge

Vena cava

Spirite vitale

Ficat Băuturi
spirtoase naturale

Aortă

Indiferenţă

Artera pulmonară

Venae cavae

RA

LA

Aortă

RV

LV

Venele pulmonare

**FIGURA 1-1 Două vederi ale circulației. A, punctul de vedere al lui Galen. Pneuma derivată din aer ajunge la inimă din plămâni prin artera venoasă (artera pulmonară) și vena arterială (venele pulmonare). Spiritele naturale care intră în inimă din ficat, împreună cu spiritele vitale (căldura) generate în ventriculul stâng, sunt distribuite în tot corpul printr-un flux și reflux în artere. Spiritele animale transportate din creier prin nervi sub formă de flegmă contribuie la formarea revărsărilor pleurale. B, Viziunea după Harvey. Sângele deoxigenat este umbrit întunecat, sângele oxigenat este ușor umbrit. Modificat din Katz AM, Konstam MA. Insuficiență cardiacă: fiziopatologie, biologie moleculară, management clinic, ed 2, Philadelphia, Lippincott/Williams (2009).73**

**FIGURA 1-2 William Harvey. Portret de stat la Colegiul Regal al Medicilor, pictat când Harvey avea 60 de ani.**

larg discutate între autorităţi şi au existat puţine publicaţii, dintre care multe au apărut după moartea autorului. Printre primii care au raportat caracteristicile clinice ale insuficienţei cardiace cu hemodinamica anormală au fost Riviere,11 Mayow,12 Lancsi13 şi Vieussens14. Acesta din urmă (Figura 1-4), în Traite nouveau de la structure et des causes du mouvement naturel du coeur, publicat în 1715 (anul morţii), a integrat un

a lui Harvey

*k De Motu Cordis ?*

1550 1600 „ 1650 1700 1750

i

1550 1600 1650 1700 1750

An

**FIGURA 1-3 Linii temporale care arată evenimentele după publicarea lui Harvey De Motu Cordis în 1628 (linie punctată verticală) şi naşterea şi moartea lui Riviere, Mayow, Lancisi şi Vieussens (dreptunghiuri; zona umbrită pentru Vieussens reflectă incertitudinea cu privire la data naşterii sale). Datele publicaţiilor cheie sunt afişate prin dreptunghiuri verticale groase; publicaţiile postume sunt indicate prin asteriscuri. Modificat de la Katz AM. Raymond Vieussens şi „prima" descriere fiziopatologică a insuficienţei cardiace. Dialog Cardiovasc Med 2004;9:179-182.74**

istoric de caz superb, o autopsie detaliată şi o discuţie surprinzător de modernă a fiziopatologiei pentru a descrie baza hemodinamică pentru dispnee şi efuziuni pleurale la un pacient cu stenoză mitrală reumatică.

ARHITECTURA ALTERATĂ A INIMILOR DEFACE

Eforturile de a înţelege insuficienţa cardiacă au trecut la arhitectura inimii bolnave la începutul secolului al XVIII-lea. Lancisi, în 1707, a făcut distincţia între „dilataţie", în care

dimensiunea cavității este crescută, și „hipertrofie", în care grosimea peretelui este crescută13, iar în 1759 Morgagni a descris cauzalitatea.

**FIGURA 1-4 Vieussens ca tânăr. Reproducere din Fishman AP, Richards DW. Circulația sângelui: bărbați și idei, New York, 1964, Oxford University Press.75**

legătura dintre supraîncărcarea hemodinamică și hipertrofia cardiacă.15 Aceste observații au fost urmate de mai mult de un secol de descoperiri care s-au concentrat asupra modificărilor arhitecturale ale inimii în deficiență. Observația lui Corvisart conform căreia dilatarea (hipertrofia excentrică) a ventriculului stâng are un prognostic mai rău decât hipertrofia concentrică16 l-a determinat pe Flint să sugereze că hipertrofia este un răspuns adaptativ care protejează pacientul de efectele adverse ale dilatației.17 Totuși, la sfârșitul secolului al XIX-lea, devenise evident pentru Osler și alții însăși că hipertrofia dele este hipertrofia.

Hemodinamică anormală

Mulți fiziologi din secolul al XIX-lea au fost conștienți de faptul că o creștere fiziologică a volumului diastolic duce la o creștere a debitului cardiac,19 în timp ce medicii au privit efectele măririi dimensiunii cavității în termeni de dovezi că dilatarea patologică este asociată cu un prognostic prost (vezi discuția anterioară). Descrierea de către Starling a Legii inimii care îi poartă numele, care a demonstrat că creșterile fiziologice ale volumului diastolic final cresc debitul cardiac20, a fost confuză pentru clinicieni, deoarece părea să contrazică punctul de vedere al secolului al XIX-lea conform căruia dilatarea slăbește inima. Mai mult, în următorii 60 de ani s-a învățat în mod obișnuit că inimile care nu funcționează pe brațul descendent al curbei Starling, unde creșterea volumului camerei scade capacitatea inimii de a ejecta.21 Această concepție eronată a devenit insuportabilă când, în 1965, am subliniat că este imposibil ca o inimă care operează pe brațul descendent al curbei Starling să funcționeze la starea curbă Starling22.

Hemodinamica a rămas centrală pentru înțelegerea insuficienței cardiace în prima jumătate a secolului al XX-lea, când majoritatea pacienților cu boli de inimă prezentau anomalii structurale cauzate de febră reumatică, sifilis și anomalii congenitale. Cu toate acestea, lucrările lui Starling, Wiggers și alții care au studiat hemodinamica cardiacă au avut un impact redus asupra îngrijirii pacientului 3 până la începutul anilor 1940, când Cournand și Richards au adus cateterismul cardiac la pat.23 Evoluțiile ulterioare I în chirurgia cardiacă24 au făcut posibilă atenuarea multor forme de boli cardiace structurale, atât pentru că a rezolvat problemele reumatismale, cât și pentru că nu au fost cauzate de insuficiență cardiacă, dar și de insuficiență cardiacă. boala cardiacă ischemică, cardiomiopa-CH 1 dilatată și insuficiența cardiacă diastolică au apărut ca cauze majore ale acestui sindrom.

## Echilibrul de lichide dezordonat

Dispneea şi anasarca, care dominaseră tabloul clinic al insuficienţei cardiace încă de pe vremea lui Hipocrate, au dat naştere unei suferinţe oribile care sunt practic necunoscute astăzi. Deşi retenţia de lichide a fost propusă ca o cauză a hidropiziei încă din secolul al XVI-lea, nu a existat o modalitate sigură de a scăpa de excesul de sare şi apă până în 1920, când Saxl şi Heilig au observat accidental proprietăţile diuretice ale unui mercurial organic care fusese administrat pentru a trata bolile sifilitice ale inimii.25 fiziologie renală. Acest efort s-a încheiat cu succes în anii 1950 şi 1960 cu introducerea tiazidelor şi, ulterior, a diureticelor de ansă. Deşi acestea şi alte medicamente pot provoca de obicei o diureză atât de eficientă încât să elimine congestia, deşi uneori în detrimentul provocării unei stări de debit scăzut, ele nu fac nimic pentru a modifica cauzele care stau la baza acestui sindrom. Din acest motiv, accentul în cercetarea insuficienţei cardiace a revenit la inimă.

## Anomalii biochimice

Trei domenii ale biochimiei au început să aibă un impact major asupra cardiologiei în anii 1950. Prima a fost energetica, care a influenţat gândirea în fiziologia musculară încă de la începutul secolului al XIX-lea (vezi capitolul 7). A doua, elucidarea mecanismelor responsabile de contracţia musculară, relaxare şi cuplarea excitaţie-contracţie, a devenit parte a cardiologiei atunci când rolul modificării contractilităţii miocardice a fost recunoscut ca o cheie pentru înţelegerea modului în care inimile au eşuat (vezi capitolele 3 şi 13). Al treilea domeniu, biochimia interacţiunilor ligand-receptor şi căile de transducţie a semnalului intracelular responsabile de răspunsul neuroumoral la reducerea debitului cardiac, a condus în anii 1980 la primele progrese majore în tratarea acestui sindrom de la introducerea diureticelor mercuriale (vezi capitolul 2).

## Foamete de energie

Termodinamica musculară a fost studiată încă din 1848, când Helmholtz, care a descris prima lege a termodinamicii, a publicat înregistrări ale eliberării de energie de către muşchi ca muncă şi căldură. Între anii 1920 şi 1950, mai multe grupuri au studiat eficienţa mecanică a inimii în deficienţă, dar cele mai multe studii experimentale la acea vreme aveau o mică asemănare patofiziologică cu insuficienţa cardiacă clinică, deoarece au folosit fie preparate inimă-plămâni de mamifere care se deterioraseră atunci când particulele din perfuzatele blocau microcirculaţia coronară, fie un model de insuficienţă cardiacă pulmonară cauzată de insuficienţă cardiacă tripională. insuficienta. Mai recent, spectroscopia RMN şi alte metode analitice au demonstrat că nivelurile miocardice de ATP şi fosfocreatină sunt reduse semnificativ în inimile care suferă de insuficienţă,26-27 şi astfel au arătat clar că lipsa de energie joacă un rol important în insuficienţa cardiacă (vezi capitolele 7 şi 20).

## Contractilitate deprimată

În 1955, demonstraţia lui Sarnoff că inima se poate deplasa de la o curbă Starling la alta a clarificat rolul contractilităţii miocardice în reglarea performanţei cardiace.28 Deşi

**Caracterizarea acestui mecanism de reglare la pacienţi a fost îngreunată de dificultăţile de măsurare a contractilităţii miocardice, la sfârşitul anilor 1960, grupul lui Braunwald a reuşit să arate că contractilitatea este redusă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. o proteină reglatoare în miofilamente, sunt determinanţi majori ai contractilităţii.30 Opinia larg răspândită că agenţii inotropi puternici ar beneficia de pacienţii cu inimi insuficienţi, împreună cu descoperirile privind mecanismele care deprimă contractilitatea, au stimulat eforturile de a dezvolta noi medicamente inotrope. Cu toate acestea, studiile clinice au arătat că terapia inotropă pe termen lung cu agonişti P şi inhibitori ai fosfodiesterazei face mai mult rău decât bine.31-32**

Importanţa umplerii afectate în patogeneza insuficienţei cardiace nu a fost recunoscută pe scară largă până în anii 1980, când ecocardiografia şi cardiologia nucleară au făcut posibilă documentarea anomaliilor lusitropice în insuficienţa cardiacă clinică. Din păcate, eforturile de îmbunătăţire a umplerii şi prognosticului ventricular la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie a ventriculului stâng conservată au avut puţin succes (vezi capitolul 48).

Stimularea neuroumorală

Importanţa unui al treilea tip de anomalie biochimică în inimile în deficienţă a fost descrisă în 1983, când Harris33 a subliniat efectele adverse ale răspunsurilor neuroumorale la reducerea debitului cardiac. Deşi aceste răspunsuri, dintre care cele mai importante sunt vasoconstricţia, retenţia de sare şi apă şi stimularea adrenergică, au evoluat pentru a menţine debitul cardiac în timpul efortului şi pentru a susţine circulaţia atunci când debitul cardiac scade după hemoragie, ele devin dăunătoare atunci când sunt susţinute în insuficienţa cardiacă cronică.34

Capacitatea vasoconstricţiei de a creşte consumul de energie cardiacă35 şi de a reduce debitul cardiac36 i-a determinat pe Cohn şi alţii să examineze efectele vasodilatatoarelor asupra prognosticului pe termen lung la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.37-38 V-HeFT şi studiile ulterioare au arătat clar că, deşi reducerea postsarcină determină o îmbunătăţire hemodinamică pe termen scurt, nu toţi supravieţuitorii şi supravieţuitorii prelungesc agravarea hemodinamicii. beneficiul dramatic al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei II (ECA), care a fost documentat pentru prima dată în studiul CONSENSUS I,40 a sugerat că efectele benefice ale inhibitorilor ECA se datorează altor factori decât capacitatea lor de a reduce postsarcina (vezi discuţia ulterioară).

HIPERTROFIE MALADAPTIVĂ

Până la sfârşitul anilor 1980, terapia pentru insuficienţa cardiacă a devenit atât de eficientă încât s-a presupus adesea că utilizarea judicioasă a diureticelor, vasodilatatoarelor şi inotropilor ar putea rezolva majoritatea problemelor la aceşti pacienţi. La acea vreme, înainte ca studiile clinice să documenteze prognosticul nefavorabil al insuficienţei cardiace, mulţi experţi au negat că acesta ar fi un sindrom progresiv. Cu toate acestea, opinia conform

căreia insuficiența cardiacă este pur și simplu o tulburare hemodinamică complicată de retenția de lichide a fost contestată atunci când studiile pe termen lung au arătat că vasodilatatoarele cu acțiune directă pot înrăutăți prognosticul și un rol central pentru contractilitatea deprimată a devenit de nesuportat atunci când s-a constatat că inotropii scurtează supraviețuirea la acești pacienți (vezi discuția anterioară). Explicațiile pentru aceste descoperiri clinice aparent contraintuitive au început să apară în anii 1990, când noi date din domeniile în expansiune ale biologiei moleculare au reaprins interesul pentru efectele dăunătoare ale hipertrofiei cardiace.

Accentul pus pe hipertrofia cardiacă cu un secol mai devreme (vezi discuția anterioară) nu fusese complet uitat; Meerson, care în anii 1950 a folosit metode moderne pentru a studia răspunsul hipertrofic la supraîncărcarea hemodinamică la animale, a observat, la fel ca Osler cu mai bine de 50 de ani în urmă18, că hipertrofia indusă de supraîncărcare este atât benefică, cât și dăunătoare. stresul în stenoza aortică compensată.42-44 Aceste constatări, care au demonstrat, de asemenea, că deteriorarea inimii care nu este doar o consecință a supraîncărcării susținute, au sugerat că răspunsul hipertrofic în sine ar putea juca un rol central în cauzarea hipertrofiei dezadaptative.45

Dovezile conform cărora schimbările în compoziția moleculară a inimii în deficiență joacă un rol în acest sindrom au fost publicate în anii 1950, când s-a raportat că greutatea moleculară a miozinelor izolate din inimile în deficiență a crescut.46 Cu toate acestea, incapacitatea mai multor alte grupuri de a reproduce aceste descoperiri47 a provocat o controversă acerbă care a fost rezolvată atunci când datele fizico-chimice inițiale au fost dovedite mai durabile. din descoperirile timpurii că modificările activității miozin-ATPazei reprezintă un mecanism „tonic" care reglează contractilitatea miocardică, care diferă fundamental de mecanismele „fazice" mediate de modificările legării calciului de proteinele contractile (vezi discuția anterioară).49

Epoca modernă de înțelegere a fiziopatologiei insuficienței cardiace a început în 1962, când Alpert și Gordon au raportat că activitatea ATPazei este redusă în miofibrilele izolate din inimile umane în deficiență. Scheuer și Penpargkul, în colaborare cu grupul meu, au descoperit că supraîncărcarea nu numai că scade turnover-ul energetic de către proteinele contractile, dar și încetinește transportul calciului de către reticulul sarcoplasmatic.52 Izumo, Nadal-Ginard și alții53-54 au demonstrat ulterior că expresia crescută a ATPazei p-miozinei scăzute face parte dintr-o izoforma fetală a lanțului greu de reversiune a inimii fătului. Importanța acestor modificări moleculare a fost evidențiată prin constatarea că modificări opuse apar în hipertrofia fiziologică indusă de antrenament („inima atletului"), unde exprimarea crescută a izoformei lanțului greu de ATPază a-miozină crește activitatea și contractilitatea ATPazei.55

Importanța practică a hipertrofiei dezadaptative a devenit evidentă în 1985, când Janis Pfeffer, Mark Pfeffer și Braunwald au raportat că inhibitorii ECA încetinesc creșterea progresivă a cavității, pe care au numit-o remodelare, care urmează infarctului miocardic experimental (vezi capitolul 15). observațiile, împreună cu dovezile că supraîncărcarea determină deteriorarea inimii (vezi discuția anterioară), indică faptul că răspunsul

hipertrofic poate fi, în funcţie de mecanismele specifice de semnalizare care sunt activate, fie adaptativ, fie dezadaptativ58-62.

## GENOMICA

La scurt timp după ce biologia moleculară a ajuns în centrul cardiologiei la sfârşitul anilor 198063, laboratorul Seidman a descris prima cauză moleculară a unei cardiomiopatii familiale, o mutaţie missense a genei lanţului greu al p-miozinei cardiace. (vezi capitolul 27).65 Posibilitatea de a modifica căile semnalului controlate de aceste mutaţii pentru a activa creşterea adaptivă a miocitelor cardiace şi a inhiba hipertrofia dezadaptativă reprezintă una dintre cele mai promiţătoare linii de investigaţie actuale.58-61.

## EPIGINETICĂ

Un tip de reglare recent descoperit, denumit epigenetică66, s-a descoperit recent că funcţionează în insuficienţa cardiacă. Reglarea epigenetică diferă de mecanismele genomice mai familiare, ale căror ţinte primare includ factori de transcripţie care interacţionează cu ADN-ul şi splicing alternativ care permite sinteza diferitelor izoforme de proteine prin rearanjarea informaţiilor codificate în exonii ADN-ului genomic. Mecanismele epigenetice modifică semnalizarea proliferativă prin metilarea citozinei în ADN-ul genomic, acetilarea histonei şi inhibarea traducerii ARN prin secvenţe mici de ARN numite microARN. Metilarea citozinei a fost implicată în unele cardiomiopatii familiale67-68, în timp ce acetilarea histonelor poate modifica hipertrofia cardiacă indusă de supraîncărcare.69-70 Dovezile că microARN-urile reglează hipertrofia cardiacă71-72 este de potenţială importanţă terapeutică deoarece segmentele scurte de ARN, numite (si)ARN-uri mici, pot reduce genele specifice de interferenţă. Capacitatea (si)ARN-urilor, care sunt sintetizate cu uşurinţă comercial de a bloca căile proliferative specifice, promit abordări suplimentare care încetinesc deteriorarea inimii care eşuează prin inhibarea hipertrofiei dezadaptative.

## CONCLUZII ŞI DIRECŢII VITORIALE

Impactul tot mai mare al descoperirilor rezumate în acest capitol asupra îngrijirii pacientului este evident atunci când sunt comparate discuţiile despre terapia pentru insuficienţa cardiacă din manualele recente de cardiologie (Figura 1-5). Prima ediţie a lui Hurst and Logue's Heart Disease, publicată în 1966, consacră aproape două treimi din discuţie glicozidelor cardiace şi toxicităţii acestora; restul descrie diuretice şi odihnă. Lungimea relativă a discuţiilor despre odihnă, diuretice şi digitalice din acest text diferă puţin de cele din manualul lui White din 1931, Heart Disease. Privind înapoi şi mai departe, până în 1908, descrierea terapiei pentru insuficienţa cardiacă în Bolile Mackenzie ale inimii consacră mai mult de 11 pagini acţiunilor şi toxicităţii glicozidelor cardiace; câte o jumătate de pagină pentru nitroglicerină şi nitrit de amil, care sunt descrise ca „vaso-dilatatoare”; două pagini la nivelul corespunzător de activitate; trei la dietă; îngrijirea intestinelor şi „factorul mental” primesc câte o jumătate de pagină; şi nu există practic nimic despre diuretice.

Discuţiile manuale despre terapia insuficienţei cardiace s-au schimbat dramatic începând cu anii 1970. Spatiul alocat diureticelor a ramas cam acelasi, dar recomandarile de odihna practic au disparut si discutiile despre digitalice au scazut remarcabil. Acesta din urmă se datorează în parte unei scăderi a frecvenţei toxicităţii digitalice, deoarece glicozidele cardiace, odată văzute ca printre puţinele forme eficiente de terapie, erau de obicei administrate în doze foarte mari la pacienţii grav bolnavi. Discuţiile despre inotropii nonglicozidici au apărut în anii 1970, la fel ca şi beneficiile pe termen scurt ale vasodilatatoarelor. Blocarea neuroumorală şi p-blocantele au primit discuţii separate în ediţia din 2001 a Braunwalds Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Şi mai izbitoare sunt progresele recente în terapia cu dispozitive, care nu sunt incluse în Figura 1-5.

Evoluţia înţelegerii noastre a fiziopatologiei şi a tratamentului insuficienţei cardiace descrise în acest capitol reprezintă unul dintre succesele majore în cercetarea biomedicală. Acest progres remarcabil, care a fost posibil prin interacţiuni din ce în ce mai eficiente dintre ştiinţa de bază şi investigaţia clinică, continuă o tradiţie care a început atunci când Harvey a descris circulaţia. Impactul în creştere al biologiei moleculare, împreună cu o mai bună înţelegere a beneficiilor şi efectelor secundare ale terapiei, oferă o promisiune considerabilă pentru câştiguri viitoare în capacitatea noastră de a gestiona pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

REFERINŢE

Katz, AM (1997). Concepte în evoluţie ale insuficienţei cardiace: cuptor de răcire, pompa defectuoasă, mărirea muşchilor. Partea I. Insuficienţa cardiacă ca tulburare a pompei cardiace. J Cardiac Fail, 3, 319-334.

Katz, AM (1998). Concepte în evoluţie ale insuficienţei cardiace: cuptor de răcire, pompa defectuoasă, mărirea muşchilor. Partea a II-a. Hipertrofia şi dilatarea inimii în deficienţă. J Cardiac Fail, 4, 67-81.

Katz, AM (2008). Viziunea „modernă" a insuficienţei cardiace: cum am ajuns aici?. Circ Heart Fail, 1, 63-71.

Katz, AM (2008). „Decalajul" dintre bancă şi noptieră: lărgirea sau îngustarea. J Cardiac Fail, 14, 91-94.

Katz, AM şi Katz, PB (1962). Bolile inimii în lucrările lui Hipocrate. Brit Heart J, 24, 257-264.

Siegel, RE (1968). Sistemul de fiziologie şi medicină al lui Galen. Basel, Elveţia: Karger.

Harris, CRS (1973). Inima şi sistemul vascular în medicina greacă antică. Oxford, Marea Britanie: Oxford University Press.

Singer, C. (1988). Fasciculus medicinae al lui Johannes de Ketha. Birmingham Ala, Clasici ale medicinei.

White, PD (1957). Evoluția cunoștințelor noastre despre inimă și bolile sale începând cu 1628. Circulation, 15, 915-923.

Harvey, W. (1628). Exercitatio Anatomica de Moto Cordis et Sanguinis in Animalibus. Frankfurt, Germania: William Fitzer.

Major, RH (1945). Descrieri clasice ale bolii (ed. a III-a). Springfield Ill: CC Thomas.

Mayow, J. (1674). Tractus Quinque Medico-Physici.in Medico-Physical Works, Edinburgh, Marea Britanie: The Alambic Club; 1907.

Lancisi, GM Aneurysmatibus. Opus posthumam, Roma, 1745, Palladis (Tradus de WC Wright, New York, 1952, Macmillan).

Jarcho, S. (1980). Conceptul de insuficienta cardiaca. De la Avicenna la Albertini. Cambridge Mass: Harvard University Press.

Morgagni, JB (1769). Scaunele și cauzele bolilor investigate de anatomie: în cinci cărți. Londra: Millar și Cadell (Trad. de B. Alexander).

Corvisart, JN (1812). Un eseu despre bolile și leziunile organice ale inimii și ale marilor vase. Boston: Bradford & Read (Tradus de J. Gates).

Flint, A. (1870). Boli ale inimii (ed 2). Philadelphia: HC Lea.

Osler, W. (1892). Principiile și practica medicinei. New York: Appleton.

Katz, AM (2002). Ernest Henry Starling, predecesorii săi și „legea inimii". Circulation, 106, 2986-2992.

Starling, EH (1918). Conferința Linacre despre legea inimii. Londra: Longmans Green.

McMichael, J. (1950). Farmacologia inimii defectuoase. Springfield Ill: CC Thomas.

Katz, AM (1965). Limbul descendent al curbei Starling și inima defectuoasă. Circulation, 32, 871-875.

Cournand, A. (1975). Cateterismul cardiac. Dezvoltarea tehnicii, contribuțiile sale la medicina experimentală și aplicarea sa inițială la om. Acta Med Scand Suppl, 579, 3-32.

Comroe, JH, Jr. și Dripps, RD (1974). Ben Franklin și operația pe cord deschis. Circ Res, 35, 661-669.

Saxl, P., & Heilig, R. (1920). Uber die diuretiche Wirkung von Novasurol und anderen Quecksilberinjektionen. Wien Klin Wochenschr, 33, 943-944.

Ingwall, JS (2002). ATP și inima. Norwell Mass: Kluwer.

Neubauer, S. (2007). Inima defectuoasă - un motor fără combustibil. N Engl J Med, 356, 1140-1151.

Sarnoff, SJ (1955). Contractilitatea miocardică așa cum este descrisă de curbele funcției ventriculului: observații asupra legii lui Starling a inimii. Physiol Rev, 35, 107-122.

Gault, JH, Ross, J., Jr., & Braunwald, E. (1968). Starea contractilă a ventriculului stâng la om: relații instantanee tensiune-viteză-lungime la pacienții cu și fără boală a miocardului ventricularului stâng. Circ Res, 22, 451-463.

Katz, AM (1967). Reglarea contractilității mușchilor cardiaci. J Gen Physiol, 50, 185-196.

Yusef, S., & Teo, K. (1990). Agenții inotropi cresc mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Tiraj, 82(suppl III), III-673 (rezumat).

Felker, GM și O'Connor, CM (2001). Terapia inotropă pentru insuficiența cardiacă: o abordare bazată pe dovezi. Am Heart J, 142, 393-401.

Harris, P. (1983). Evoluția și pacientul cardiac. Cardiovasc Res, 17, 313-319, 373378, 437-445.

Francis, GS, Goldsmith, SR, Levine, TB și colab. (1984). Axa neuroumorală în insuficiența cardiacă congestivă. Ann Intern Med, 101, 370-377.

Evans, CL, & Matsuoka, Y. (1915). Efectul diferitelor condiții mecanice asupra metabolismului gazos și eficienței inimii mamiferelor. J Physiol (Londra), 49, 378-405.

Ross, J., Jr. (1976). Nepotrivirea postsarcină și rezerva de preîncărcare: un cadru conceptual pentru analiza funcției ventriculare. Prog Cardiovasc Dis, 18, 255-264.

Cohn, JN, & Franciosa, JA (1977). Terapia vasodilatatoare a insuficientei cardiace. N Engl J Med, 297, 27-31, 254-258.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesche, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administrației Veteranilor (V-HeFT). N Engl J Med, 314, 1547-1552.

Francis, GS (2001). Fiziopatologia insuficientei cardiace cronice. Am J Med, 110 (supliment 7A), 37S-46S.

Grupul de studiu al consensusului. (1987). Efectele enalaprilului asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă severă. Rezultatele studiului cooperativ de supraviețuire a enalaprilului nord-scandinav. N Engl J Med, 316, 1429-1434.

Meerson, FZ (1961). Despre mecanismul hiperfuncției compensatorii și insuficienței inimii. Cor Vasa, 3, 161-177.

Sandler, H. şi Dodge, HT (1963). Tensiunea ventriculară stângă şi stresul la om. Circ Res, 13, 91-104.

Hood, WP, Jr., Rackley, CE şi Rolett, EL (1968). Stresul de perete în ventriculul stâng uman normal şi hipertrofiat. Am J Cardiol, 22, 5550-5558.

Grossman, W., Jones, D. şi McLaurin, LP (1975). Stresul pe perete şi modelele de hipertrofie în ventriculul stâng uman. J Clin Invest, 56, 56-64.

Katz, AM (1990). Cardiomiopatie de suprasolicitare. Un determinant major al prognosticului în insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 322, 100-110.

Olson, RE, Ellenbogen, E., & Iyengar, R. (1961). Miozina cardiacă şi insuficienţa cardiacă congestivă la câine. Circulation, 24, 471-482.

Katz, AM (1970). Proteine contractile ale inimii. Physiol Rev, 50, 63-158.

Mueller, H., Franzen, J., Rice, RV, şi colab. (1964). Caracterizarea miozinei cardiace de la câine. J Biol Chem, 239, 1447-1456.

Katz, AM (1976). Mecanisme tonice şi fazice în reglarea contractilităţii miocardice. Basic Res Cardiol, 71, 447-455.

Alpert, NR, & Gordon, MS (1962). Activitatea adenozin trifosfatazei miofibrilare în insuficienţa cardiacă congestivă. Am J Physiol, 202, 940-946.

Hoh, JY, McGrath, PA şi White, RI (1976). Analiza electroforetică a multiplelor forme de miozină în mușchii cu contracţie rapidă şi lentă ai puiului. Biochem J, 157, 87-95.

Penpargkul, S., Repke, DI, Katz, AM, et al. (1977). Efectul antrenamentului fizic asupra transportului de calciu de către reticulul sarcoplasmatic cardiac de şobolan. Circ Res, 40, 134-138.

Izumo, S., Lompre, AM, Matsuoka, R., et al. (1987). ARN-ul mesager al lanţului greu al miozinei şi tranziţiile izoforme ale proteinei în timpul hipertrofiei cardiace. Interacţiunea dintre semnalele hemodinamice şi cele induse de hormoni tiroidieni. J Clin Invest, 79, 970-977.

Izumo, S., Nadal-Ginard, B., & Mahdavi, V. (1988). Inducerea protooncogenei şi reprogramarea expresiei genei cardiace produse de suprasolicitarea presiunii. Proc Natl Acad Sci USA, 85, 339-343.

Scheuer, j., Buttrick, P. (1985). Răspunsurile hipertrofice cardiace la sarcini patologice şi fiziologice. Circulation, 75 (partea 2):1, 63-I-68.

Pfeffer, JM, Pfeffer, MA, & Braunwald, E. (1985). Influenţa terapiei cronice cu captopril asupra ventriculului stâng infarct al şobolanului. Circ Res, 57, 84-95.

Katz, AM (1990). Angiotensina II: regulator hemodinamic sau factor de creştere? J Mol Cell Cardiol, 22, 739-747.

McKinsey, TA şi Olson, EN (2005). Către terapiile transcripţionale ale inimii în deficienţă: ecrane chimice pentru modularea genelor. J Clin Invest, 115, 538-546.

Bock, G. şi Goode, J. (eds.). (2006). Insuficienţă cardiacă: molecule, mecanisme şi ţinte terapeutice Chichester, Marea Britanie: Wiley.

Selvetella, G., Hirsch, E., Notte, A., şi colab. (2004). Căi hipertrofice adaptive şi dezadaptative: puncte de convergenţă şi divergenţă. Cardiovasc Res, 63, 373-380.

Dorn, GW, II, & Force, T. (2005). Protein kinaza cascadă în reglarea hipertrofiei cardiace. J Clin Invest, 115, 527-537.

Hill, JA şi Olson, EN (2008). Plasticitatea cardiacă. N Engl J Med, 358, 1370-1380.

Katz, AM (1988). Biologie moleculară în cardiologie, o schimbare paradigmatică. J Mol Cell Cardiol, 20, 355-366.

Geisterfer-Lowrance, AAT, Kass, S., Tanigawa, G., et al. (1990). O bază moleculară pentru cardiomiopatia hipertrofică familială: o mutaţie missense a genei lanţului greu al miozinei p-cardiace. Cell, 62, 999-1006.

Ho, CY şi Seidman, CE (2006). O abordare contemporană a cardiomiopatiei hipertrofice. Circulation, 113, 858-862.

Goldberg, AD, Allis, CD şi Bernstein, W. (2007). Epigenetica: un peisaj prinde contur. Cell, 128, 635-638.

Robertson, KD (2005). Metilarea ADN-ului şi bolile umane. Nat Rev Genet, 6, 597-610.

Rodenhiser, D. şi Mann, M. (2007). Epigenetica şi boala umană: traducerea biologiei de bază în aplicaţii clinice. CMAJ, 174, 341-348.

Backs, J. şi Olson, EN (2006). Controlul creşterii cardiace prin acetilarea/dezacetilarea histonelor. Circ Res, 98, 15-24.

Trivedi, CM, Luo, Y., Yin, Z., şi colab. (2007). Hdac2 reglează răspunsul hipertrofic cardiac prin modularea activităţii Gsk3 beta. Nat Med, 13, 324-331.

Chien, KR (2007). MicroARN-urile şi inima revelatoare. Nature, 447, 389-390.

van Rooij, E., & Olson, EN (2007). MicroARN: noi regulatori puternici ai bolilor de inimă şi ţinte terapeutice provocatoare. J Clin Invest, 117, 2369-2376.

Katz, AM, Konstam, MA (2009). Insuficienţă cardiacă: fiziopatologie, biologie moleculară, management clinic, ed 2, Philadelphia, Lippincott/Williams.

Katz, AM (2004). Raymond Vieussens şi „prima” descriere fiziopatologică a insuficienţei cardiace. Dialog Cardiovasc Med, 9, 179-182.

Fishman, AP şi Richards, DW (1964). Circulaţia sângelui: bărbaţi şi idei. New York: Oxford University Press.

## CAPITOLUL 2

## Baza moleculară a insuficienţei cardiace

Abhinav Diwan şi Gerald W. Dorn II

Insuficienţa cardiacă începe după ce un eveniment index iniţial produce o scădere a capacităţii de pompare a ventriculului. La nivel celular, insuficienţa cardiacă este cauzată de modificări ale biologiei miocitelor cardiace (vezi capitolul 3), precum şi prin pierderea progresivă a miocitelor cardiace (vezi capitolul 6). Pierderea de miocite poate fi focală (de exemplu, infarct miocardic) sau difuză (de exemplu, infecţie virală, supraîncărcare hemodinamică, anomalii genetice). Astfel, insuficienţa cardiacă este sindromul clinic comun cauzat de oricare dintr-un grup divers de stimuli dăunători suficienti pentru a produce insuficienţă miocardică. Caracteristicile specifice şi evoluţia clinică a insuficienţei cardiace pot fi determinate mai mult de răspunsul miocardic la leziune şi de supraîncărcarea hemodinamică care o însoţeşte, decât de natura specifică a injuriei primare. Cu leziuni cardiace sau stres hemodinamic, sunt activate o multitudine de căi de semnalizare care pot fi predominant compensatorii sau dezadaptative. În consecinţă, studiile moleculare efectuate în ultimele 3 decenii au definit semnăturile biochimice şi transcripţionale ale miocardului eşuat, iar experimentarea reducţionistă a delimitat mecanismele responsabile de adaptare şi decompensare funcţională.

Datele acumulate arată că semnalizarea moleculară a insuficienţei cardiace este complexă şi implică activarea mai multor căi care prezintă inhibarea şi potenţarea diafoniei, redundanţă funcţională şi feedback sau reglare feedforward. Au fost stabilite legături patofiziologice importante din punct de vedere clinic între determinanţii moleculari ai contractilităţii cardiomiocitelor, creşterea cardiomiocitelor şi moartea cardiomiocitelor. Astfel, temele fiziopatologiei insuficienţei cardiace au trecut de la un accent primar pe factorii mecanici la cei moleculari. În consecinţă, domeniul s-a îndepărtat de terapiile timpurii care au stimulat căile neurohormonale în încercarea de a îmbunătăţi funcţia pompei prin creşterea inotropiei miocitelor cardiace (catecolamine, inhibitori ai fosfodiesterazei) sau prin scăderea încărcării hemodinamice (vasodilatatoare arteriale şi venoase, diuretice).1-2. căi de semnalizare (blocante p-adrenergice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei) cu măsuri „bionice” care vizează odihna, restaurarea şi recuperarea miocardului defectuos (dispozitive de asistenţă ventriculară) sau corectarea disfuncţiei cardiace electromecanice

(terapie de resincronizare).3-5. ţinte şi abordări noi pentru insuficienţa cardiacă (vezi capitolul 50).6

TEHNICI DE INVESTIGAŢIE ŞI MODELARE MOLECULARĂ

Explozia de informaţii moleculare cu privire la patofiziologia insuficienţei cardiace este rezultatul experimentelor reducţioniste folosind modelarea moleculară şi fiziologică avansată în sistemele manipulate genetic şi o abordare mai integrată care profită de platformele de mare debit dezvoltate recent pentru analiza genetică a specimenelor clinice mici în insuficienţa cardiacă umană. Paradigma generală este aceea a unui stimul biomecanic extrinsec care activează căile de semnalizare moleculară. Cardiomiocitul răspunde cu o expresie modificată a genei care modifică structura proteică a celulei şi

**8 măsoară efectele manipulărilor experimentale asupra contracţiei, relaxării şi tranzitorii de calciu.**

O limitare majoră a studiilor asupra miocitelor cardiace cultivate şi izolate este că impactul experimentului asupra funcţiei cardiace şi cardiovasculare integrate nu poate fi determinat. Aceasta necesită perturbare şi analiză într-un organism intact cu o asemănare suficientă cu omul pentru ca concluziile să aibă relevanţă pentru condiţia umană. O cerinţă suplimentară este capacitatea de a efectua manipulări genetice specifice în organism, care permite specificitatea perturbării moleculare şi ţintirea ţesuturilor, care de obicei nu este posibilă folosind agenţi farmacologici. Deşi informaţii de bază importante au derivat din studiile asupra muştelor de fructe şi peştilor zebră, şoarecele modificat genetic (transgenic sau knockout) şi modelat fiziologic a devenit sistemul experimental dominant pentru examinarea in vivo a evenimentului molecular care mediază hipertrofia cardiacă şi insuficienţa cardiacă.

Abordările transgenice de creştere a funcţiei sunt utilizate în mod obişnuit pentru a evalua dacă o anumită genă şi produsul său proteic sunt, în virtutea implicării funcţionale a proteinei într-o anumită cale, suficiente pentru a provoca un anumit rezultat. Expresia specifică cardiomiocitelor este obţinută în mod convenţional prin determinarea expresiei ADNc folosind promotori specifici cardiaci, cum ar fi Mlc2v şi aMHC.15,10 Aceşti promotori conduc la expresia genelor de nivel înalt în inima embrionară timpurie (Mlc2v) sau la scurt timp după naştere (aMHC) şi după aceea. Pentru genele cu efecte dăunătoare asupra dezvoltării cardiace fetale sau postnatale care confundă interpretarea experimentală sau pot fi letale17, sistemele de expresie condiţionată permit exprimarea transgenelor în condiţii definite temporal prin administrarea de tetraciclină sau mifepristonă18-20.

*Abordările de pierdere a funcţiei sunt utile pentru a determina dacă o anumită genă (sau produsul său proteic) este necesară pentru un rezultat dat. Există mai multe modalităţi de a scădea funcţia genelor, cum ar fi expresia transgenică a mutanţilor inhibitori dominanti şi expresia transgenică sau mediată de adenoviral/AAV a ARN-urilor de interferenţă scurtă (siRNAs). Din cauza problemelor de specificitate şi stabilitate cu ARNsi, potenţialul de efecte neprevăzute ale proteinelor inhibitoare mutante şi posibilitatea ca expresia forţată în sine să*

*poată induce patologie,21 ablația genică țintită este considerată standardul de aur pentru pierderea funcției.22 Limitările ablației genelor liniei germinale legate de efectele noncardiace au fost abordate de tehnologia de ablație cardio-specifică Cre-Locypress-ex și de tehnologia de ablație cardio-specifică Cre-Locytex. Cre.23-24*

Deşi manipulările genetice pot produce fenotipuri cardiace care să permită o perspectivă mecanică, frecvent consecinţele unei gene supraexprimate sau ablate sunt interogate în continuare prin intervenţie chirurgicală sau farmacologică. Chirurgia cardiacă la şoarece nu a fost efectuată atunci când manipularea genetică a şoarecelui a ajuns la majorat. Dezvoltarea modelării microchirurgicale pentru supraîncărcare de presiune, supraîncărcare de volum, transplant heterotopic, infarct şi ischemie-reperfuzie, împreună cu progresele în tehnicile microanalitice pentru studii hemodinamice sau electrofiziologice invazive şi imagistica ecocardiografică neinvazivă şi rezonanţă magnetică sofisticată, a finalizat „trusa de studii" investigaţională pentru modelarea genetică şi in vivo. soareci.7'25-27

Ontogenia moleculară este recapitulată de hipertrofia cardiacă

Hipertrofia cardiacă şi insuficienţa cardiacă la adult sunt caracterizate prin reexprimarea genelor cardiace fetale.28-30 Aici, explorăm motivele acestei caracteristici prototipice. Deoarece insuficienţa cardiacă rezultă din pierderea miocardului funcţional, răspunsul compensator optim la insuficienţa cardiacă este repararea sau regenerarea miocardului. Într-adevăr, răspunsul universal la insuficienţa miocardică este hipertrofia cardiacă. Hipertrofia este măsurată la nivel de organ folosind indici de imagistică electrocardiografică, ecocardiografică sau prin rezonanţă magnetică ai masei miocardice şi a mărimii cardiace şi este reflectată de mărirea cardiomiocitelor pe axa scurtă (supraîncărcare de presiune) sau pe axa lungă (supraîncărcare de volum). incapacitatea miocitelor cardiace adulte de a creşte în număr prin mitoză şi citokineză după perioada postnatală timpurie.32-33 Dovezile acumulate susţin prezenţa celulelor progenitoare cardiace rezidente şi imigrante pluripotente în miocardul adult,34,35 dar potențialul regenerativ al acestor celule nu este încă cunoscut; şi în prezent nu se crede că aceste celule contribuie într-un mod major la reînnoirea şi repopularea cardiomiocitelor în circumstanţe tipice.

Un semn distinctiv al hipertrofiei patologice în inima adultă este reexprimarea genelor cardiace embrionare (şi a proteinelor pe care le codifică), adesea denumit „programul genelor fetale". Acesta este cel mai clar exemplu al modului în care răspunsul cardiac la stres sau leziuni recapitulează aspecte ale dezvoltării cardiace. Aşa cum ar fi de aşteptat pentru un program coordonat de gene exprimate, cea mai timpurie schimbare detectabilă (în câteva ore după supraîncărcarea inimii prin presiune sau stimularea cardiomiocitelor cultivate la hipertrofie) este inducerea factorilor de transcripţie reglatori, c-fos, c-jun, jun-B, c-myc şi egr-1/nur77, iar modificările de inducţie tipice ale ciclului de căldură sunt proteinele de şoc termic (HSP). dintre aceştia şi alţi factori de transcripţie, numiţi „gene de răspuns timpuriu", determină expresia genelor din aval în programul fetal (Figura 2-1). Factorul natriuretic atrial (ANF) este gena cardiacă fetală prototipică, exprimată timpuriu în

timpul dezvoltării inimii prin interacţiunile coordonate ale factorilor de transcripţie Nkx2.5, GATA-4 şi PTX.37

GATA4, o proteină care leagă ADN-ul degetului de zinc, este esenţială pentru embriogeneză şi formarea tubului liniar al inimii38 şi este exprimată şi în inima adultului. Siturile de legare GATA4 se găsesc pe promotorii diferitelor gene exprimate cardiace ca ANF, BNP, ET-1, actină a-scheletică, aMHC, |3MHC, troponina cardiacă c şi AT1R şi reglează transcripţia mai multor gene ca răspuns la supraîncărcarea de presiune şi semnalizarea neurohormonală. Expresia forţată a GATA4 la niveluri scăzute provoacă o hipertrofie uşoară cu creşterea fibrozei, în timp ce deleţia specifică cardiomiocitelor a GATA4 a diminuat hipertrofia indusă de efort şi hipertrofia de supraîncărcare a presiunii, fără niciun efect asupra creşterii normale a inimii. discuţie ulterioară), este transdus parţial prin fosforilarea indusă de GSK3|3 şi suprimarea activităţii transcripţionale GATA4. GATA4 se complexează, de asemenea, cu alţi factori de transcripţie, cum ar fi Nkx2.5, MEF2, coactivatorul p300, SRF şi NFAT pentru a afecta expresia genei cardiace (vezi Figura 2-1).40

SRF (serum response factor), un factor de transcripţie îmbogăţit cu inimă, 41 a fost identificat ca un regulator transcripţional care s-a asociat cu elementul de răspuns seric (SRE) cu secvenţe de recunoaştere caracteristice (casete CArG) în promotorul genei c-fos. SRF este esenţial pentru sarcomerogeneză pe baza interacţiunii sale coordonate cu alţi factori de transcripţie, cum ar fi SMAD1/3, Nkx2-5 şi GATA4. Ablaţia condiţionată a genei cardiace specifice a SRF a dus la letalitatea embrionară din cauza insuficienţei cardiace în timpul maturizării camerei, asociată cu apoptoza cardiomiocitelor.42 Dovezile de confirmare pentru un rol critic al SRF în homeostazia cardiacă normală şi a cardiomiocitelor au venit din ablaţia condiţionată a genei cardiomiocitelor la şoarecele adulţi, ceea ce a demonstrat dezvoltarea progresivă a inimii cu sarcină de organizare a cardiomiocitelor. insuficienţă.43 Miocardina este un coactivator cardiac şi specific muşchiului neted al SRF.

**FIGURA 2-1 Reglarea expresiei genelor în creşterea normală şi hipertrofia patologică. Un set comun de factori de transcripţie determină creşterea cardiacă normală şi hipertrofia patologică, cum ar fi GATA4, Nkx2.5, SRF, MEF2 şi NFAT. Căile de semnalizare a hipertrofiei au ca rezultat fosforilarea histon deacetilazelor (HDAC) cu export în afara nucleului, permiţând acetilarea histonelor de către histon acetil transferaze (HAT), cu activarea transcripţiei genelor pentru a genera ARN mesager (ARNm). ARNm este îmbinat pentru a produce o formă matură, care recrutează maşina de sinteză a proteinelor care duce la traducerea proteinelor. MicroARN-urile (miARN-urile) inhibă translaţia ARNm şi/sau intensifică degradarea ARNm pentru a regla negativ traducerea. Familia FoxO3 şi factorii de transcripţie Wnt (neprezentaţi) reglează negativ creşterea hipertrofică.**

Expresia sa este indusă de fenilefrină (PE) in vitro şi se leagă de SRF şi induce transcripţia ANF. În consecinţă, expresia cardiacă forţată a miocardinei cauzează hipertrofie patologică in vivo cu expresia genei fetale.44

Consecinţele modificării exprimării genei cardiace asupra funcţiei miocardice sunt variate: (1) Expresia ANF ventriculară (şi peptida natriuretică cerebrală aferentă [BNP]) este robustă în hipertrofia patologică şi insuficienţă cardiacă, iar creşterea secreţiei de BNP din inimă formează baza unui biomarker clinic larg utilizat pentru testul biomarkerului clinic al insuficienţei cardiace. a sugerat că creşterea |3-MHC ar putea afecta contractilitatea miocardică,40-47, dar există puţine dovezi directe de susţinere.48 (3) Reglarea descendentă a genei care codifică reticulul sarcoplasmatic Ca2+ ATPaza (SERCA), pompa de Ca2+ responsabilă pentru recaptarea rapidă a calciului în reticulul sarcoplasmatic,49 este responsabilă pentru semnalul experimental al calciului uman şi anormalităţile observate în inimă. insuficienţă.50-51 Terapiile genetice experimentale pentru insuficienţa cardiacă vizează, prin urmare, SERCA şi inhibitorul său endogen fosfolamban.52

În plus faţă de clasicele cinci gene fetale raportate (fiMHC, actină a-scheletică, ANF, BNP şi SERCA), analiza transcriptomului folosind micromatrice de mare randament în inimile umane şi de şoarece care defectează au identificat sute de gene reglate în sus şi în jos în hipertrofia şi insuficienţa cardiacă53-55 (o bază de date cuprinzătoare a acestor modificări ale expresiei genice este acum disponibilă la cardiogenomics). Pe lângă faptul că oferă o perspectivă mecanică asupra insuficienţei cardiace, semnăturile ARNm miocardice pot fi biomarkeri de prognostic sau ghiduri terapeutice.50-59.

O nouă perspectivă interesantă este potenţialul microARN-urilor de a furniza informaţii incrementale despre starea moleculară a miocardului.00 MicroARN-urile (miARN-urile) sunt ARN-uri mici (~22 de nucleotide) care se găsesc în mod natural, care reglează negativ expresia genelor prin promovarea degradării ARNm şi/sau inhibarea translaţiei ARNm, 01 suprimând astfel sinteza proteinelor (figura 2-1). Expresia miARN-ului miocardic este alterată în miocardul hipertrofic şi în deficienţă, 0O-02-03 sugerând că reglarea miARN indusă de stres contribuie la reprogramarea genelor miocardice în hipertrofia patologică şi insuficienţa cardiacă.

## Semnalizarea moleculară a creşterii normale a inimii şi a hipertrofiei cardiace fiziologice

Hipertrofia cardiacă este frecvent clasificată fie ca „fiziologică" (de exemplu, creşterea postnatală normală şi mărirea cardiacă care rezultă din condiţionarea fizică) sau „patologică" (adică, hipertrofia reactivă ca răspuns la suprasolicitarea hemodinamică şi leziunile miocardice). şi calea de semnalizare. Stimulii fiziologici precum exerciţiul şi sarcina produc hipertrofie fiziologică, în timp ce patologiile cardiace precum supraîncărcarea hemodinamică, infarctul miocardic sau leziunile miocardice toxice şi infecţioase produc hipertrofie patologică. Relaţia stimul-răspuns a fost clar definită într-un

studiu recent care a folosit tehnici microchirurgicale avansate pentru a produce supraîncărcare intermitentă de presiune, care a indus hipertrofie cantitativ mai puțin severă cu fibroză minimă și reexpresie genică fetală, dar cu caracteristicile patologice cheie ale hipertrofiei de suprasarcină reactivă tradițională a presiunii.00

Hipertrofia fiziologică a inimii adulte împărtășește trăsături importante cu creșterea cardiacă normală care distinge hipertrofia fiziologică de cea patologică: amploarea hipertrofiei fiziologice la sportivi și în timpul sarcinii nu este de obicei suficientă pentru a împiedica funcția mecanică normală a inimii, depunerea miocardică de colagen nu este observată, densitatea capilară crește proporțional cu alterările bioenergetice ale acidului miocardic, metabolismul și biogeneza mitocondrială sunt favorabile, iar hipertrofia fiziologică regresează fără sechele permanente la întreruperea stimulului incitator.05 Un factor determinant probabil al acestor caracteristici favorabile este absența programului caracteristic genelor fetale observat în hipertrofia patologică. pentru a preveni sau ameliora efectele hipertrofiei patologice și ale insuficienței cardiace.

Atât creșterea cardiacă normală, cât și hipertrofia fiziologică sunt mediate prin factorul de creștere peptidic, IGF-1.70

**10 Hormonul de creștere eliberat de glanda pituitară stimulează**

Sinteza IGF-1 în diferite țesuturi, în primul rând în ficat. De asemenea, dezvoltarea hipertrofiei cardiace fiziologice ca răspuns la efort este, de asemenea, declanșată de IGF-1, ale cărui niveluri sunt crescute la sportivii antrenați și la cardiomiocite ca răspuns la stresul hemodinamic.71 Efectele directe ale stimulării IGF-1 CH 2 sunt benefice, incluzând scăderea apoptozei cardiomiocitelor ca răspuns la prevenirea și conservarea in vivo a remodelării adverse cu stimuli nocivi, in vivo. funcția sistolică in vivo.72 IGF-1 nu pare să fie necesar pentru hipertrofia patologică, totuși, deoarece șoarecii knockout lipsiți de IGF-1 prezintă un răspuns hipertrofic normal la suprasolicitarea presiunii. Astfel, efectele cardiomiocite autonome ale IGF-1 par a fi stimularea creșterii normale și fiziologice.

IGF-1, insulina și alți factori de creștere peptidici activează receptorii membranari cu activitate intrinsecă a tirozin kinazei (Figura 2-2). IGF-1 sau expresia transgenică a receptorului IGF-1 determină hipertrofie fiziologică,73-74, în timp ce ablația receptorilor de insulină și/sau IGFR1 deprimă creșterea normală a miocardului.75,76 PI3Ka este recrutat la receptorii IGF-1 activați (vezi Figura 2-2). Ablația genomică a PI3K p110a este letală embrionară în ziua 9,5 de gestație77, dar expresia negativă dominantă a p110a în inima postnatală reduce dimensiunea inimii adulte și previne dezvoltarea hipertrofiei induse de înot78; iar expresia cardiacă forțată a p110a stimulează creșterea fiziologică.79 PI3K p110a menține funcția ventriculară prin recrutarea membranară a proteinei kinazei B/Akt (vezi Figura 2-2): translocarea mediată de IGFR a subunității p110a în membrana celulară facilitează fosforilarea locației membranare a fosfatidiei și aminozitolului, rezultând aklinositol. activatorul său PDK1 prin domeniile de omologie de pleckstrin (PH). Ablația Akt1 și/sau Akt2 și PDK1 reduce masa cardiacă.80,81

Deşi IGF-1 şi efectorii săi din aval produc în mod clar hipertrofie fiziologică, hipertrofia mediată de IGF-1 evoluează în timp în hipertrofie patologică, cu fibroză şi disfuncţie sistolică.82 Acest fenotip de tranziţie este similar cu cel observat cu exprimarea forţată a Akt, în care angiogeneza inadecvată contribuie la tranziţia de la hipertrofie cardiacă de la hipertrofie cardiacă83. creşterea dincolo de o anumită limită fizică, fie că este iniţial fiziologică sau patologică, depăşeşte capacitatea de livrare a oxigenului şi a nutrienţilor din cauza lipsei angiogenezei concordante necesare pentru a satisface cerinţele miocitelor hipertrofiate.84 Astfel, pot exista consecinţe patologice asupra hipertrofiei fiziologice excesive care ar putea explica apariţiile relativ rare ale hipertrofiei ireversibile şi ale dilatăţilor sportive58.

HIPERTROFIE PATOLOGICĂ: CONEXIUNEA CREŞTERE/MOARTE CARDIOMIOCITĂ

Hipertrofia cardiacă patologică este un factor de risc independent pentru moartea cardiacă (vezi capitolul 22)86 şi prezintă, în mod clasic, o progresie de la o stare compensată sau fără eşec la cardiomiopatie dilatativă eşuată87,88. La nivel celular, masiv

Hipertrofia cardiomiocitelor este aproape întotdeauna observată în cardiomiopatiile dilatate. Astfel, hipertrofia contribuie atât la, cât şi este o consecinţă a insuficienţei cardiace. Caracteristica esenţială a hipertrofiei cardiace este mărirea/volumul cardiomiocitelor. Alte modificări miocardice, cum ar fi hiperplazia fibroblastelor, depunerea matricei extracelulare şi o scădere relativă a muşchiului neted vascular şi a densităţii capilare89-90 contribuie, de asemenea, la progresia de la hipertrofie la insuficienţă cardiacă (revizuită în capitolul 6).

Înţelepciunea convenţională a susţinut de mult timp că modificarea primară a geometriei ventriculare în hipertrofia de suprasarcină a presiunii reactive (adică, îngroşarea peretelui)91 este utilă în amânarea inevitabilei decompensare funcţională şi remodelare adversă (subţierea peretelui şi dilatarea camerei92), deoarece stresul sistolic al peretelui ventricular este normalizat. (forţa pe unitatea de suprafaţă a secţiunii transversale), care este sinonim cu postsarcina şi este direct proporţională cu P (presiunea intraventriculară) şi r (raza ventriculară) şi este invers proporţională cu h (grosimea peretelui ventricular). În consecinţă, o creştere a raportului ventricular h la r în hipertrofia de suprasarcină de presiune (concentrică) scade stresul peretelui pentru o anumită presiune intracavitară. Fizica remodelării ventriculare nu este contestată, dar există dovezi din ce în ce mai multe că cantitatea de miocard poate fi un determinant mai puţin important al performanţei ejecţiei ventriculare stângi decât calitatea miocardului.88 Într-adevăr, din cauza reglării patologice a genelor cardiace fetale29,30 şi creşterea programată a cardiomiocitelor, a fost sugerată că moartea hipertrofiată poate fi repetă în mod hipertrofie. compensare funcţională după suprasolicitare hemodinamică.95,96

Moartea sau degenerarea cardiomiocitelor este o trăsătură seminală a inimii defectuoase şi este, de asemenea, detectabilă în hipertrofia patologică înainte de dezvoltarea cardiomiopatiei. Moartea cardiomiocitelor poate fi programată (sinucidere celulară prin

necroză, apoptoză sau autofagie) sau nonelectivă (necroză convenţională)97 şi există dovezi pentru toate cele trei forme de deces în stadiul terminal al cardiomiopatiei umane.98

Apoptoza

Apoptoza (vezi capitolul 6), derivată din expresia greacă pentru „căderea de foioase toamnă a frunzelor" (apo înseamnă departe, iar ptoza înseamnă cădere),99 este un proces ordonat şi foarte reglat care necesită energie, care, în multe ţesuturi, asigură îndepărtarea ţintită a celulelor individuale fără a provoca un răspuns imun care ar putea produce leziuni colaterale mai extinse,100.

Apoptoza localizată geografic este esenţială pentru dezvoltarea normală a inimii şi a tractului de ieşire ventricular.101 Indicii apoptotici (numărul de nuclei TUNEL-pozitivi/nuclei totali) sunt cei mai mari în tractul de ieşire (~50%),102 intermediari în pernele endocardice care sunt locuri de formare a valvelor şi ventricul stâng şi cel mai mic în ventriculul stâng şi cel mai mic în ventriculul stâng (%) miocardul ventricular drept (~0,1% la naştere).104 Apoptoza cardiomiocitelor este paralelă cu mitoza cardiomiocitelor şi, prin urmare, scade spre sfârşitul dezvoltării embrionare, iar cardiomiocitele apoptotice sunt extrem de rare în miocardul adult normal (1 celulă apoptotică la 10.000 până la 10.000 până la 1030 apoptoză persistă). în miocardul ventriculului drept poate contribui la patogeneza displaziei ventriculare drepte aritmogene105, o tulburare cauzată de mutaţii ale genelor plakoglobinei şi desmoplakinei şi tulburarea semnalizării Wnt şi care este caracterizată prin apoptoză specifică ventriculului drept şi înlocuirea fibro-grasoasă asociată cu prevalenţa cardiomiopatiei şi morţii subite. apoptoza este semnificativ crescută în cardiomiopatiile cronice.107,108 De asemenea, ischemia miocardică şi leziunea de reperfuzie induc apoptoza acută a cardiomiocitelor în boala umană109 şi modelele animale experimentale110 şi în perioada subacută care urmează infarctului, în care contribuie la remodelarea ventriculară a popotei1. hipertrofie de suprasarcină de presiune la cardiomiopatie dilatativă.93.112

Un stimul puternic pentru apoptoza cardiomiocitelor în insuficienţa cardiacă este nivelurile ridicate de citokine circulante.113 Supraîncărcarea presiunii experimentale susţinută este suficientă pentru a induce expresia citokinei prototipice care favorizează moartea, semnalizarea TNF-a,114 şi TNF prin receptorul TNFR1 este atât negativ inotropă, cât şi stimulează hipertrofia A115, dar şi hipertrofia A115. Rolul cauzal al acestei citokine în insuficienţa cardiacă este sugerat de nivelurile plasmatice crescute de TNF-a, care sunt corelate cu gradul de caşexie cardiacă,117 şi de studiile în care infuzia de TNF-a sau expresia cardiacă forţată a citokinei a creat hipertrofie miocardică cu creşterea apoptozei cardiomiocitelor, modele adverse de remodelare ventriculară, remodelare sistomatică19 şi modele adverse sistomatice19.

TNF se leagă de homotrimerul receptorului TNFR1 pentru a declanşa semnalizarea receptorului de moarte (Figura 2-3). Acest lucru are ca rezultat formarea complexului de semnalizare care induce moartea (DISC) cu recrutarea proteinei adaptoare FADD şi activarea caspazei 8, un membru din amonte al unei familii de cistein-proteaze călău (vezi

Figura 2-3).120 Caspaza 8 activată scindează caspaza 3, caspaza efectoră, care activează ADN-nucleozaza intercazază activată (CAD) scindarea ADN-ului şi condensarea cromatinei. Caspaza 8 scindează, de asemenea, Bid, o proteină proapoptotică a familiei Bcl-2. Generarea trunchiului (tBid) leagă căile extrinseci şi intrinseci (vezi Figura 2-3), ducând la activarea lor simultană în apoptoza cardiomiocitelor indusă de TNF.119

În timp ce receptorii TNF-a activează căile de moarte a cardiomiocitelor, semnalizarea de supravieţuire a celulelor este stimulată de familia IL-6 de citokine, inclusiv IL-6, cardiotrofina şi LIF. Un receptor de membrană comun pentru citokinele din familia IL-6 este glicoproteina (gp) 130 care, la fel ca toţi receptorii de citokine şi factor de creştere peptidic, are activitate intrinsecă a tirozin kinazei. Legarea IL-6 sau a cardiotrofinei induce homodimerizarea sau oligomerizarea gp130 cu subunităţile a ale altor receptori de citokine, stimulând autofosforilarea pe cozile citoplasmatice ale receptorilor şi activând activitatea tirozin kinazei intrinseci (Figura 2-4). Fosforilarea receptorului tirozină permite legarea proteinelor adaptoare Grb2 şi Shc la domeniile de legare SH2, pe care se adună mai mulţi efectori de semnalizare pentru activarea următoarelor căi de semnalizare (vezi Figura 2-4): (1) kinaze Janus (JAK) care fosforilează factorii de transcripţie STAT, care apoi migrează ca expresie genului activ; (2) proteina tirozin fosfatază citoplasmatică care conţine domeniul SH2 (SHP2), care activează calea MEK/ERK; şi (3) protein kinaza activată de Ras/mitogen care activează MAPK şi semnalizarea kinazei reglate de semnal extracelular (ERK). Aceste căi de semnalizare sunt inhibate de proteinele familiei SOCS,122 şi de reglarea transcripţională a proteinelor SOCS prin semnalizarea STAT care asigură inhibarea prin feedback a căilor JAK/STAT (vezi Figura 2-4).

În concordanţă cu rolurile importante în dezvoltarea cardiacă şi homeostazia în perioadele de stres, cardiotrofina 1 şi citokinele membre ale familiei IL-6 înrudite sunt exprimate în miocardul embrionar şi adult şi stimulează creşterea dimensiunii cardiomiocitelor şi a sintezei proteinelor. anomalii miocardice124 (deşi aceasta nu pare a fi o cerinţă autonomă de celule125). Semnalizarea Gp130 este suficientă pentru a provoca hipertrofie în inima adultului,126 în timp ce exprimarea gp130 negativ dominant atenuează hipertrofia de suprasarcină de presiune.127

Axa de semnalizare gp130 joacă un rol critic în supravieţuirea cardiomiocitelor după stres. Şoarecii cu deleţia specifică cardiomiocitelor a gp130 dezvoltă cardiomiocite masive

TNFa

CH 2

?????????

TRADD

*tOferă*

DISC

[ Caspaza 3 [

Apoptozom

Mitocondriile

FADD

Procaspaza
8

Caspaza activată 8

Cyt c

Caspaza 9

Clevarea ADN-ului Moartea celulelor apoptotice

**FIGURA 2-3 Semnalizarea morţii indusă de TNF în insuficienţa cardiacă: TNF-a se leagă de homotrimerul receptorului TNF 1 (TNFR1), rezultând în recrutarea proteinelor prin domeniile morţii, şi anume TRADD şi FADD; şi procaspaza 8 şi asamblarea DISC (complex de semnalizare care induce moartea). Aceasta determină activarea prin scindare a caspazei 8, care scindează şi activează caspaza efectoră:**

**caspaza 3. Caspaza 3 activată proteolizează substraturile celulare, provocând moartea celulelor. Această cale este amplificată de clivarea Bid indusă de caspaza 8, o proteină din familia Bcl-2 numai din domeniul BH3, a cărei formă trunchiată, tBid, interacţionează cu proteinele Bcl-2 proapoptotice multidomeniu Bax şi Bak (nu sunt prezentate). Acest lucru are ca rezultat permeabilizarea membranei exterioare mitocondriale şi eliberarea citocromului c (cyt c), care se asociază cu proteina adaptoare Apaf-1, ATP şi procaspaza 9, formând apoptozomul, cu activarea caspazei 9. Caspaza 9 activată activează caspaza 3. Acest proces este opus proteinei Bcl-2 şi Bcl-2 şi Bcl-2 şi. Smac/DIABLO şi Omi/HtrA2 sunt eliberate în timpul permeabilizării mitocondriale (nu este prezentată) şi se leagă de XIAP, ameliorând efectul său inhibitor. De asemenea, sunt eliberate ADN-azele: AIF (factor de inducere a apoptozei) şi endoG, care provoacă clivajul ADN-ului.**

**FIGURA 2-4 Semnalizarea supravieţuirii mediată de Gp130 în insuficienţa cardiacă: homodimerizarea indusă de ligand a Gp130, o proteină receptor transmembranar, sau heterodimerizarea cu subunităţi a-receptoare pentru membrii familiei de citokine IL-6, cum ar fi CT-1, LIF sau oncostatina M, determină activarea tirozinei şi recrutarea autoJAK1/2. Ulterior, sunt declanşate două cascade majore de semnalizare intracelulară: (1) Calea transductor de semnal şi activator al transcripţiei (STAT)-1/3, cu dimerizare STAT şi translocare la nucleu cu activarea transcripţiei genei. Această cale este opusă prin inducerea proteinelor SOCS, care se leagă şi previn translocarea STAT. (2) Calea kinazei reglate de semnal extracelular (ERK) care conţine domeniul SH2 care conţine proteina fosfatază citoplasmatică (SHP2)/MEK. În plus, legarea Grb2 cu Gab1/2 determină activarea Akt mediată de PI3K. Aceste căi semnalează pentru a promova hipertrofia cardiomiocitelor şi supravieţuirea.**

apoptoză şi decompensare cardiomiopatică rapidă după inducerea supraîncărcării presiunii chirurgicale.125 Activarea Gp130 este observată doar tranzitoriu după suprasolicitarea de presiune şi calea este dezactivată în timpul tranziţiei la eşec.128 Un mecanism de tranziţie la eşec în hipertrofia indusă de stres de supraîncărcare de presiune poate fi întreruperea semnalului gp130- STATCS3 indus de stres şi suprimarea SOSTATCS3 care rezultă. semnalizare.129 În consecinţă, transducţia SOCS3 mediată de adenoviral previne semnalizarea prohipertrofică şi antiapoptotică a receptorilor cardiomiocitari gp130 prin inhibarea activării JAK2-STAT3/MEK1-ERK1/Akt. Semnalizarea prin gp130 protejează, de asemenea, împotriva miocarditei virale prin accelerarea clearance-ului viral, în timp ce ablaţia genei gp130 specifice cardiomiocitelor sau expresia inhibitorului gp130, SOCS3, accelerează miocardita.130

Autofagie (vezi capitolul 6)

Autofagia (în greacă auto înseamnă „sine” şi phagein înseamnă „a mânca”) este un răspuns celular normal la înfometare şi a fost implicată în supravieţuirea şi moartea celulelor, în funcţie de stadiul de dezvoltare, nivelul de inducţie şi cronicitatea stimulului incitator. din nutrienţii placentari şi nu din hrănire. În consecinţă, şoarecii cu deficienţă în componenta importantă a autofagiei, ATG5, nu pot regla în sus răspunsul autofagic şi sunt predispuşi la moarte în această perioadă.132

Focurile cardiomiocitelor degenerate cu vacuole autofagice se observă în cardiomiopatia dilatată umană şi stenoza aortică.133 De asemenea, supraîncărcarea acută a presiunii la şoareci determină apariţia rapidă a markerilor autofagici care persistă în timpul decompensării funcţionale şi trecerea la cardiomiopatia dilatativă, deoarece suprimarea defectuoasă a modelului experimental de autofagie este clară. autofagia previne remodelarea ventriculară şi decompensarea cardiomiopatică. Cu toate acestea, rolul autofagiei în dezvoltarea şi decompensarea hipertrofiei este neclar în acest moment. Scăderea autofagiei este observată în miocardul supraîncărcat cu presiune şi provocat cu catecolamină,135 dar inhibarea autofagiei care este indusă în miocardul ischemic (un răspuns normal de „foame”) creşte moartea cardiomiocitelor.136 Autofagia creşte odată cu reperfuzia, dar inhibarea autofagiei protejează împotriva leziunii cardiomiopatice prin reperfuzie. Ablaţia ATG5 la începutul dezvoltării cardiace la şoarece nu afectează creşterea cardiacă de dezvoltare normală sau hipertrofia supraîncărcării cu presiune, dar este asociată cu insuficienţa cardiacă accelerată.137 Datele disponibile sugerează un rol multifaţet al autofagiei, care poate fi patologic, dar poate fi necesar pentru a preveni decompensarea cardiomiopatică după leziuni sau stres cardiac prin eliminarea proteinelor pliate greşit sau degradate.

Necroză (vezi capitolul 6)

Tema nepotrivirii capilare/miocardice ca factor cauzal în progresia de la hipertrofie la cardiomiopatie dilatativă a fost avansată în ultimii ani ca mecanism general de decompensare a hipertrofiei patologice. O aprovizionare adecvată cu sânge pentru creşterea miocardului este necesară pentru funcţia cardiacă normală. În consecinţă, densitatea capilară este strâns legată de creşterea miocardică în timpul dezvoltării.138 Hipertrofia cardiacă, pe de altă parte, este asociată cu scăderea densităţii capilare şi a rezervei de flux coronarian şi cu distanţa de difuzie crescută la miocite.139 Densitatea capilară este crescută în timpul fazei compensate a hipertrofiei patologice, dar scade şi este asociată cu decompensarea cardiomiopatiei. Reglarea mediată de GATA4 a VEGF angiogenic şi angiopoietină joacă un rol important în nepotrivirea capilară/miocardică asociată hipertrofiei.39-83-141-142.

Cardiomiopatie catecolamină: conexiunea contractilitate/moarte a cardiomiocitelor

Activarea sistemului nervos simpatic în insuficienţa cardiacă are loc devreme după stres pentru a menţine funcţia cardiacă (vezi capitolul 10). Activarea simpatică persistentă,

totuși, devine progresiv dezadaptativă în timp. Catecolaminele sunt toxice pentru cardiomiocite in vitro şi activarea persistentă a căilor de semnalizare a catecolaminelor provoacă cardiomiopatii asociate cu pierderea cardiomiocitelor.143,144 Acestea sunt în mare parte efecte mediate de receptori ^ şi pot fi blocate prin inhibarea farmacologică a canalului de calciu de tip L.

Există nouă subtipuri de receptori adrenergici (câte trei dintre a1, a2 şi |3), dintre care receptorii p1 sunt cei mai abundenţi în miocard.145 Semnalizarea catecolaminei prin receptorii adrenergici ^ cardiomiocitari creşte contractilitatea miocardică prin stimularea proteinei G (gaz)-mediată de proteina G (gaz), care determină activarea proteinei ciclice a AMPdenil, care determină activarea ciclază a AMPdenil. kinaza A (Figura 2-5). |32-adrenoreceptori se cuplează atât la gaz, cât şi la proteina G inhibitoare Gai, care poate inhiba adenil ciclaza şi poate regla în jos nivelul c-AMP. În miocardul normal, receptorii p1 reprezintă 70% până la 80% din toţi adrenoreceptorii ^. În insuficienţa cardiacă, reglarea în jos preferenţială a receptorilor p1 creşte proporţional semnalizarea Gai inhibitorie.146

Un mecanism important prin care semnalizarea p1-adrenoreceptor/Gsa/ PKA creşte contractilitatea este fosforilarea fosfolambanului mediată de PKA (vezi Figura 2-5) (vezi Capitolul 3). În starea sa nefosforilată, fosfolambanul inhibă SERCA pentru a scădea absorbţia diastolică a calciului în reticulul sarcoplasmatic (SR). Fosforilarea fosfolambanului ameliorează inhibarea SERCA, rezultând o încărcare crescută de calciu SR şi tranzitorii mai mari de calciu sistolic, ceea ce măreşte contractilitatea. De asemenea, PKA fosforilează canalele de calciu de tip L pentru a îmbunătăţi intrarea calciului şi receptorii de rianodină pentru a îmbunătăţi eliberarea de calciu.147 Mecanismul prin care catecolaminele sunt toxice pentru cardiomiocite a fost abordat prin manipularea genetică a receptorilor şi efectorilor de semnalizare. Exprimarea forţată a nivelurilor scăzute de p2 (de 60 de ori normal) îmbunătăţeşte funcţia cardiacă şi salvează cardiomiopatia genetică148-150 fără consecinţe patologice. Cu toate acestea, exprimarea forţată a nivelurilor scăzute de p1- sau niveluri ridicate de p2-adrenoreceptori a provocat o cardiomiopatie dilatată şi fibrotică.148,151 De asemenea, expresia transgenică a p1-adrenoreceptor efector Gsa determină hipertrofie miocardică care progresează la o cardiomiopatie apoptotică şi fibrotică15.

Receptorii p1 cuplaţi cu gaz (dar nu receptorii p2) stimulează moartea celulelor prin specii reactive de oxigen şi activarea familiei JNK a MAPKinazelor, ducând la eliberarea citocromului c mitocondrial şi la formarea porilor de tranziţie a permeabilităţii mitocondriale.153. si dezinhibarea SERCA. Există tot mai multe dovezi că nivelurile crescute de calciu SR pot creşte contractilitatea în detrimentul creşterii morţii celulare programate. Observaţia iniţială conform căreia supraîncărcarea intracelulară cu calciu poate declanşa necroza în miocitele cardiace a fost făcută cu mai bine de 3 decenii în urmă.154 Supraîncărcarea intracelulară cu calciu poate declanşa moartea celulară programată prin deschiderea porului de tranziţie a permeabilităţii mitocondriale.155 La şoarecii transgenici cu expresie cardiacă inductibilă a subunităţii p2a a canalului larg de calciu intracelular de tip L a crescut şi a provocat calciul larg de tip L. Necroza cardiomiocitelor cu decompensare

cardiomiopatică,156 care ar putea fi prevenită prin inhibarea canalului de calciu de tip L prin supresia transgenelor, blocarea canalelor de calciu sau ablaţia ciclofilinei D, o componentă critică a porului de tranziţie a permeabilităţii mitocondriale157. calciu/calmodulin kinaza (CaMKII), care

fosforilează fosfolambanul, inhibând astfel activitatea în continuare şi crescând încărcătura de calciu SR şi provocând apoptoza cardiomiocitelor in vitro.158 Inhibarea CaMKII prin exprimarea forţată a unei peptide negative dominante în inimă are ca rezultat scăderea rezervelor de calciu SR, care atenuează dezvoltarea apoptozei induse de cardiomiocite şi protejează împotriva dezvoltării apoptozei induse de cardiomiocite 159. cardiomiopatie.160

**Receptorii P2 pot semnala atât prin Gs, cât şi prin Gi şi la niveluri fiziologice, mediază în primul rând supravieţuirea celulelor în inimă. Gia, ducând la activarea căii de supravieţuire PI3K-Akt. Studiile in vitro care utilizează expresia selectivă a fiecărui receptor P în miocitele cardiace de la şoareci cu deleţia combinatorie a ambelor receptori P1 şi P2 au evidenţiat un efect proapoptotic pentru semnalizarea P1 şi o cascadă de semnalizare mediată de PI3K-Akt antiapoptotic în aval de receptorul P2, pentru a proteja calea reperfuziei împotriva morţii celulare. leziune in vivo.164**

Aplicarea cunoştinţelor din modelele experimentale de şoarece la condiţia umană este susţinută de efectele clinice ale polimorfismelor unice de nucleotide în genele care codifică factorii de semnalizare a adrenoreceptorilor. Semnalizarea adrenergică crescută în aval de receptorii P1 la persoanele care poartă un polimorfism activator în receptorul P1 (P1Arg389), combinată cu un polimorfism inhibitor la receptorul presinaptic a2c (a2CDel322-325), creşte riscul de insuficienţă cardiacă. la P-blocantele in insuficienta cardiaca.166

**Semnalizarea receptorilor P-adrenergici este reglată în jos în insuficienţa cardiacă datorită fosforilării receptorului de către kinazele receptorului proteinei G (GRK) (vezi Figura 2-5). Receptorii fosforilaţi GRK atrag P-arrestinele 1 şi 2, care termină interacţiunea subunităţii receptorului Ga. GRK2 (aka P-ARK), 5 şi 6 sunt exprimate în miocard. Expresia cardiacă forţată a GRK2 şi GRK5 atenuează creşterea atenuată a contractilităţii mediată de izoproterenol, în timp ce ablaţia cardiacă sau inhibarea negativă dominantă îmbunătăţeşte răspunsul contractil, sugerând că GRK2 joacă un rol esenţial în modularea funcţiei cardiace.24'167. În timp ce o proteină negativă dominantă GRK2 (P-ARKct) a îmbunătăţit unele modele genetice şi cele mai fiziologice de cardiomiopatie168,169, ablaţia specifică cardiacă a GRK2 a agravat cardiomiopatia mediată de catecolamine24, dar a îmbunătăţit funcţia cardiacă după infarctul miocardic.170**

Insuficienţa cardiacă umană este caracterizată prin activarea simpatică cu niveluri crescute de catecolamine circulante asociate cu desensibilizarea şi reglarea în jos a adrenoreceptorilor P146. Adrenoreceptorii P1 sunt semnificativ diminuaţi şi ambii adrenoreceptori P1 şi P2 sunt decuplaţi, cu niveluri miocardice crescute ale GRK2. Blocanţii

P-adrenergici inversează aceste modificări ale insuficienţei cardiace şi sunt asociaţi cu supravieţuirea îmbunătăţită şi inversarea parametrilor negativi de remodelare structurală şi funcţională.171

O nouă cale de supravieţuire poate fi, de asemenea, declanşată în aval de semnalizarea receptorilor P-adrenergici prin transactivarea receptorului EGF (vezi Figura 2-5). P-arrestina cuplată cu GRK5 şi 6 activează o tirozin kinază nonreceptor, Src, care activează o metaloproteinază legată de membrană, ducând la scindarea unui ligand EGF care se leagă de heparină (vezi discuţia ulterioară despre factorii de creştere) şi activarea receptorului EGF care protejează împotriva catecolaminei induse de diferenţa de supravieţuire a cardiomiopatiei induse de catecolamine. eficacitatea blocantului P se poate datora abilităţilor diferite de a activa semnalizarea prin această cale alternativă (antagonism părtinitor).173 Aceste studii sunt deosebit de interesante în contextul studiilor genetice care dezvăluie că un polimorfism de câştig de funcţie în GRK5 este protector în insuficienţa cardiacă. cunoscut.

Integrinele sunt senzori biomecanici pentru hipertrofie

Un stimul major pentru hipertrofie după leziunea miocardică este sarcina crescută detectată de miocitele individuale şi fibroblastele miocardice din jur. Încercările de a izola senzorul biomecanic al sarcinii celulare s-au concentrat pe deformarea mecanică sau „întinderea celulelor". Întinderea pasivă a cardiomiocitelor cultivate pe substraturi deformabile provoacă hipertrofie reactivă cu reglarea în sus a răspunsului precoce şi a genelor fetale.12 Unul dintre mecanismele prin care întinderea este transdusă într-un semnal biochimic pentru hipertrofie este activarea integrinelor, o familie diversă de receptori de suprafaţă celulară care leagă mediul extracelular de schele de semnalizare intracelulare numite adeziune focală şi subunigrină175 | diverse combinaţii, fiecare cu un domeniu extracelular pentru a interacţiona cu proteinele matricei extracelulare, o parte transmembranară care le ancorează şi o coadă citoplasmatică scurtă (Figura 2-6). Cozile citoplasmatice de integrină interacţionează cu citoscheletul de la complexul de adeziune focală şi servesc ca adaptoare pentru multiple proteine de semnalizare prohipertrofice (vezi Figura 2-6): (1) Kinaza de adeziune focală (FAK), o tirozin kinază; (2) Srcs, un domeniu SH2 legat de membrană care conţine tirozin kinază; (3) Proteinele familiei de liant asociat Grb2 (Gab), care sunt proteine de schelă care transduc semnalele în aval de receptorii factorului de creştere şi a citokinelor; (4) kinaza legată de integrină (ILK), o serin-treonin kinază; şi (5) proteine adaptoare, cum ar fi melusina şi vinculina, care leagă integrinele de citoscheletul la complexul de adeziune focală.

Semnalizarea integrinei activată de supraîncărcarea presiunii recrutează c-Src şi FAK conducând la activarea kinazelor ERK1/2 cu semnalizare prohipertrofică.176 Ablaţia FAK specifică cardiomiocitelor previne inducerea ANF ca răspuns la constricţia transversală a

aortei, fără a modifica dezvoltarea tardivă a fibrozei şi prevenind reversarea presiunii F cardiomiopatie17 şi a cardiomiopatiilor. supraîncărcarea hipertrofiei şi păstrează funcţia contractilă.178 Subunitatea p1 a integrinelor activează ILK, GTPazele mici şi căile prohipertrofice PI3K şi ERK-MAPKinaze.179 Expresia forţată a ILK provoacă hipertrofie cardiacă compensată la şoareci, iar ILK negativ dominant previne răspunsul hipertrofic al stimulării cardinoase de-specifice179. p1-integrină sau ILK determină dezvoltarea spontană a cardiomiopatiei.180

Alte proteine care interacţionează cu coada citoplasmatică a integrinelor, cum ar fi melusina şi vinculina, par a fi, de asemenea, esenţiale pentru mecanotransducţie. Ablaţia meluzinei, o proteină specifică muşchilor striaţi, previne răspunsul hipertrofic miocardic ca răspuns la supraîncărcarea de presiune, dar nu la perfuzia neurohormonală, sugerând un rol specific pentru melusină în mecanotransducţia mediată de integrină. 6 luni la şoareci.182 Într-adevăr, interfaţa p1-integrină vinculină poate avea un rol homeostatic critic în cardiomiocite, deoarece ablaţia p1-integrinei provoacă defecte cardiace şi mortalitate periimplantară, iar ablaţia p3-integrină determină hipertrofie cardiacă spontană care a fost exacerbată cu suprasolicitarea presiunii.183.

Un alt senzor de întindere mecanic presupus se află la discul Z, în care proteina din domeniul LIM mică MLP (proteina LIM musculară) este ancorată şi transduce stimulii de stres prin interacţiunea cu un complex de proteine transductoare.184 Titin, o componentă gigantică de proteină sarcomică a filamentului subţire care ancorează discul Z la un capăt şi se extinde la un alt candidat, postulat la o altă linie moleculară, asigurând o funcţie moleculară candidată la celălalt. rigiditate pasivă la celulă şi acţionând ca un senzor biomecanic.185

**Efectele autocrine/paracrine ale neurohormonilor şi factorilor de creştere. Întinderea mecanică poate transduce hipertrofia prin eliberarea autocrină şi paracrină de neurohormoni şi activarea respectivilor receptori cuplaţi cu proteina G cu şapte transmembranare. Deformarea cardiomiocitelor induce secreţia autocrină a angiotensinei II, endotelinei 1 şi a factorilor de creştere a peptidei, cum ar fi FGF.186 Integrinele pot, de asemenea, transduce stimuli hipertrofici în parte prin reglarea angiotensinei II.187 Interesant, angiotensina poate să nu fie esenţială pentru eliberarea hipertrofiei indusă de hipertrofie transdusă de eliberarea AT18 de întindere a paracrinei. neurohormonii, factorii de creştere şi citokinele de către nonmiocite din inima supraîncărcată mecanic duce, de asemenea, la proliferarea fibroblastelor cardiace,189 acţionând ca o buclă de amplificare pentru a creşte efectele neurohormonale asupra cardiomiocitelor. Dovezile pentru implicarea simultană a mai multor factori de creştere în hipertrofia indusă de întindere sunt în concordanţă cu noţiunea că căile de semnalizare converg prin diverşi receptori neurohormonali.186**

Activarea neurohormonală a semnalizării hipertrofiei

Noradrenalina, angiotensina II şi endotelina semnalează prin receptori transmembranari heptahelici cuplati la proteina G heterotrimerică Gq. Proteinele G constau din trei lanţuri polipeptidice - a, p şi y (Figura 2-7). Subunităţile a sunt în primul rând responsabile pentru determinarea activării efectorilor de semnalizare din aval şi sunt organizate în patru grupuri: Gaz, Gai, Gaq şi Ga12. Subunităţile Ga inactive se leagă la GDP (guanozin difosfat) şi subunităţile Gpy. La recrutarea la un receptor transmembranar ocupat de ligand, GTP este schimbat cu GDP, rezultând disocierea subunității Ga-GTP de subunitatea Py şi activarea cascadelor de semnalizare în aval. Hidroliza GTP prin activitatea intrinsecă a GTPazei (care este mărită de regulatorii proteinelor de semnalizare a proteinei G (RGS)) termină semnalul. Receptorii cuplați cu Gaq activează fosfolipaza C, care catalizează hidroliza fosfatidilinozitolului 4,5 bifosfat (PIP2) în inozitol 1,4,5 trifosfat (IP3) şi diacilglicerol (DAG). DAG activează familia PKC de serin-treonin kinaze care stimulează creşterea (vezi Figura 2-7) iar IP3 determină eliberarea intracelulară de Ca2+ care poate activa semnalizarea prin PKC dependente de calciu, kinaze dependente de calciu-calmodulină (CaMK) şi calcineurină. Un alt braţ de semnalizare este iniţiat de subunităţile GPy libere, care recrutează PI3Ky la sarcolemă şi facilitează interacţiunea cu fosfoinozitide. Această semnalizare PI3K diferă de activarea izoformei PI3Ka în semnalizarea hipertrofică adaptivă, care a fost discutată mai devreme.

Insuficienţa cardiacă determină eliberarea sistemică şi miocardică a catecolaminelor, ducând la activarea Gaq prin intermediul receptorilor adrenergici a1. Există trei subtipuri de receptori: a1A/C, a1B şi a1D, dintre care primele două sunt implicate în transducerea semnalizării hipertrofiei induse de catecolamine în inimă. În miocardul uman adult, subtipul receptorului a1A predomină peste a1B. Tratamentul cardiomiocitelor cu norepinefrină şi fenilefrină stimulează hipertrofia in vitro cu reactivarea programului genelor fetale, creşterea dimensiunii cardiomiocitelor şi sinteza proteinelor.9 Expresia cardiacă forţată a receptorilor a1B provoacă o cardiomiopatie şi semnalizarea p-receptoare reglată în jos, dar expresia forţată a receptorilor a1A fără stimularea funcţiilor hipersistolice a19 ale genei. Receptorii a1A/C sau a1B sugerează un rol în modularea tensiunii arteriale fără un efect asupra hipertrofiei cardiace. Eliminarea combinatorie a ambelor subtipuri a evidenţiat un efect modest al semnalizării receptorului a1 în creşterea normală a inimii, deoarece inimile duble knockout au fost cu aproximativ 13% mai mici decât tipurile sălbatice. semnalizarea ERK de prosurvival transdusă de aceşti receptori.193 Aceste rezultate indică faptul că receptorii a1 semnalează în creşterea cardiacă normală şi supravieţuirea cardiomiocitelor ca răspuns la stres şi sunt redundanţi în transducţia hipertrofiei supraîncărcării presiunii.

Angiotensina II (Ang II), un vasoconstrictor puternic, este un inductor puternic al creşterii cardiace prin receptorii AT1 şi AT2. Există două subtipuri AT1R: AT1aR şi AT^R, care sunt ambele cuplate la semnalizarea Gaq. Expresia cardiacă forţată a AT1aR determină hipertrofia cardiacă care progresează spre adversă

remodelarea şi disfuncţia194 şi şoarecii lipsiţi de AT1aR demonstrează hipertrofie miocardică atenuată ca răspuns la suprasolicitarea presiunii cu funcţie sistolica păstrată.195 Antagonismul receptorului de angiotensină atenuează hipertrofia in vitro şi atunci când este administrat terapeutic la oameni cu insuficienţă cardiacă. hipertrofie, probabil din cauza semnalizării angiotensinei prin AT^R (care nu este prezentă la om) sau redundanţei în semnalizarea cu alţi neurohormoni.197

Endotelina-1 (ET-1) este o polipeptidă cu 21 de aminoacizi scindată dintr-un precursor mai mare de enzima de conversie a endotelinei. ET-1 este produsă predominant de celulele endoteliale, deşi cardiomiocitele şi fibroblastele produc, de asemenea, cantităţi mici. ET-1 semnalează prin receptorii ET1A şi ET1B, care sunt ambii cuplati la Ga. ET-1 pare să facă parte din bucla de autoreglare cu Ang II, deoarece ET-1 este produs ca răspuns la stimularea Ang II, iar blocarea receptorului ET-1 antagonizează hipertrofia mediată de Ang II.198. supraîncărcare.199 Deleţia specifică cardiomiocitelor a ET-1a nu a prevenit hipertrofia datorată Ang II şi perfuziei de fenilefrină in vivo,200 implicând că semnalizarea indusă de ET-1 este redundantă în transducerea hipertrofiei patologice.

**Gq/Phospholipase/Protein Kinase C. Redundanţa în transducţia semnalului la nivel de receptor în transducţia semnalelor de hipertrofie patologică a determinat cercetătorii să caute puncte de semnalizare nodale care ar putea fi inhibate pentru a preveni hipertrofia patologică. Semnalizarea Gaq/G11 este esenţială în creşterea cardiacă embrionară, deoarece ablaţia combinată a Gq (gnaq) şi G11 (gnall) provoacă letalitate embrionară în ziua 11 cu hipoplazie cardiacă şi insuficienţă a septaţiei ventriculare.202 In vivo, semnalizarea Gaq neîncetată prin expresia cardiacă forţată a fost prima moleculă de semnalizare ganglionară demonstrată la supraîncărcare hiperpitulată sau supraîncărcare a hiperpitularei ganglionare. stresul sarcinii provoacă decompensare cardiomiopatică rapidă cauzată de apoptoza cardiomiocitelor larg răspândită.203-204 Într-adevăr, inhibarea negativă dominantă a Gaq,205 inhibarea semnalizării Gaq prin exprimarea forţată a RGS inhibitor4,206 sau ablaţia combinată specifică cardiomiocitelor a Gaq şi G11 stabilesc rolul critic de hiperîncărcare a presiunii Gaq şi G11. activarea lui Gaq în transducerea stimulului de suprasarcină de presiune.207 Polimorfismele din promotorul genei gnaq (Gaq) care afectează expresia Gaq au fost asociate cu modificări ale hipertrofiei umane şi insuficienţei cardiace. O schimbare comună a perechii de baze unice de la GC la TT la poziţia -694/-695 în promotorul genei gnaq elimină legarea factorului de transcripţie SP-1208,209 şi creşte activitatea promotorului Gaq, care este asociată cu prevalenţa crescută a hipertrofiei ventriculare stângi la subiecţii normali209 şi cu o mortalitate crescută la pacienţii afro-americani cu insuficienţă cardiacă.208.**

Fosfolipaza Cp (PLCp) este efectorul din aval al Gaq (vezi Figura 2-7). Dintre cele patru izoforme, PLCp1 şi p3 sunt exprimate în inimă. Un rol esenţial pentru oricare dintre aceste izoforme nu a fost evaluat pentru semnalizarea hipertrofiei cardiace patologice, deoarece şoarecii knockout PLCp1 dezvoltă epilepsie şi mortalitate crescută începând cu vârsta de 3 săptămâni210, iar şoarecii knockout PLCp3 demonstrează o durată de viaţă normală, cu

anomalii în chemotaxia neutrofilelor şi ulcere ale pielii, dar nu există alte anomalii cardiace aparente în PLC. fosfolipaza exprimată, ale cărei niveluri sunt crescute în cardiomiopatia dilatată umană şi ca răspuns la tratamentul experimental cu izoproterenol sau supraîncărcarea cu presiune.212 PLCe este în aval de Ras şi reglează reacţia p-adrenergică în cardiomiopatie. Ablaţia liniei germinale a PLCe este asociată cu funcţia sistolică ventriculară redusă şi diminuarea răspunsului p-adrenergic şi hipertrofie exagerată şi decompensare cardiomiopatică ca răspuns la izoproterenol.212

Protein kinaza C (PKC) este în aval de Gaq/PLCp şi a apărut ca un mediator cheie al contractilităţii miocardice alterate şi al supravieţuirii cardiomiocitelor în hipertrofia patologică (vezi Figura 2-7). Inima exprimă patru izoforme PKC importante din punct de vedere funcţional: PKC a şi p („grup convenţional", activat de DAG cu o cerinţă pentru Ca2+) şi PKC 8 şi e (PKC-uri „noi", activate de DAG fără o cerinţă pentru Ca2+). către nucleu, PKCe din citoplasmă şi nucleu către miofibrile şi PKC8 se redistribuie către mitocondrii şi către o locaţie perinucleară.

PKCa este suprareglată în hipertrofia de supraîncărcare a presiunii la rozătoare7-213 şi insuficienţa cardiacă umană.214 Tratamentul miocitelor ventriculare de şobolan neonatal cu ester de forbol, un activator nespecific al semnalizării PKC, determină hipertrofie asemănătoare cu cea a PE şi Ang II. Deoarece activarea PKC necesită translocarea la membrană şi legarea la proteinele de ancorare specifice (RACK), studiile au interogat efectele PKC specifice prin expresia transgenică a peptidelor care fie facilitează, fie inhibă translocarea PKC, supraexpresia convenţională sau ablaţia genelor. Activarea PKCa reglează negativ contractilitatea miocardică, dar nu şi hipertrofia.215-216 Într-adevăr, inhibarea PKCa previne disfuncţia contractilă în hipertrofia patologică.215,217 Supraexprimarea PKCp este suficientă pentru a provoca hipertrofie miocardică,218 dar nu este necesară deoarece hipertrofia PKC cu supraîncărcare cu presiune este neîncărcată. PKC8 pare a fi un modificator critic al morţii celulare ca răspuns la leziunea ischemică, fără a afecta hipertrofia miocardică220, în timp ce PKCe este atât activat şi suficient pentru a provoca hipertrofie.203,221 Un indiciu suplimentar asupra naturii adaptative a hipertrofiei mediate de PKCe provine din capacitatea sa de a reduce, decompensa şi hipertrofie mediată de PKCe atunci când hipertrofia şi decompensarea patologică este mediată. agravează semnificativ decompensarea cardiomiopatică mediată de Gaq atunci când este inhibată.222

PKC-urile neconvenţionale dependente de Ca2+ activează şi protein kinaza D (PKD). Protein kinaza D fosforilează direct HDAC-urile de clasa II (histone deacetilaze; vezi Figura 2-7) rezultând exportul lor din nucleu şi de-reprimarea transcripţiei. PKD1 activ constitutiv determină hipertrofia care progresează spre cardiomiopatie, iar scăderea PKD1 mediată de siRNA previne creşterea cardiomiocitelor hipertrofice de către agonişti care semnalează prin Gaq şi Rho GTPază. funcţia cardiacă şi prevenirea remodelării,224 secundar rolului lor în fosforilarea HDAC-urilor de clasa II.

Protein Kinaze activate cu mitogen (MAPK)

Receptorii activaţi cuplati cu proteina G activează protein kinazele activate cu mitogen (MAPK) prin intermediul subunităţilor Gpy libere, fie direct, fie indirect, prin interacţiune cu proteinele G Raslike mici (Figura 2-8). Mai multe alte căi de semnalizare, cum ar fi receptorii tirozin kinaze, receptori serină/treonin kinaze (factorul de creştere transformator p [TGF-p]), kinazele activate de Janus (JAK-uri prin cardiotrofin-1 [receptor gp130]) şi stimulii de stres, cum ar fi întinderea, activează, de asemenea, protein kinazele activate de mitogen în căile MAPK (MAPK a225). în cascadă (vezi Figura 2-8). Există trei grupuri majore de MAPK: kinaze reglate de semnal extracelular (ERK), JNK şi p38. MAPKK specifice activează fiecare MAPK: MAPK1/2 pentru ERK1/2, MAPK3/6 pentru p38 şi MAPK4/7 pentru JNK. La nivelul următor, fiecare MAPKKK poate activa diferite căi MAPKK-MAPK, oferind un mecanism de integrare a semnalizării în amonte.

EGF, neuregulină, FGF, IGF1

RTK

[ TAKI ]

( PAk, MEKKs ]

MAPKKK:

[ MKK3/6 ]

[MKK4/7]

MAPKK:

Ras ]  [ Rho ]

4WWWW

FAK

Semnalizarea hipertrofiei

MAPK:

JNK]

MsKi/2 ]

**FIGURA 2-8 Activarea semnalizării MAPK în hipertrofia patologică. Proteina Gaq activată activează proteinele G mici, cum ar fi Ras, fie direct prin subunităţile GŞy eliberate, fie prin interacţiunea cu receptorii tirozin kinaze (RTK), care sunt activate**

**de factori de creştere precum EGF, neuregulin, FGF şi IGF-1 (vezi discuţia din text). Acest lucru duce la stimularea cascadelor de semnalizare a proteinei kinazei activate de mitogen (MAPK). MAPK-urile sunt, de asemenea, activate prin semnalizarea integrinei şi activarea TAK1 mediată de receptorul TGF. Cascadele MAPK sunt organizate în trei niveluri: MAPKinase kinaze kinaze (MAP-KKK) care activează MAPKinase kinaze (MAPKKs), care activează ulterior MAPKinaze. MAPK-urile semnalează redundant prin mai mulţi factori de transcripţie (a se vedea detaliile din text). Subunităţile GŞy ale complexului de semnalizare Gaq activează şi PI3Ky, rezultând activarea Akt şi semnalizarea hipertrofiei.**

Nucleu [GATA4] [MEF2 | | TCF | [ ATF2 | [ CREB | [c-jun]

Nivelul superior al căii MAPK constă din MAPKKKinaze (vezi Figura 2-8). Un astfel de MAPKKK este Mst1, a cărui exprimare forţată provoacă o cardiomiopatie apoptotică.226 Activarea ulterioară treptată a kinazelor (vezi Figura 2-8) culminează în serie cu activarea kinazelor efectoare. ERK1/2 sunt activate prin intermediul agoniştilor cuplaţi cu Gaq ca răspuns la agonişti hipertrofici in vitro ca Ang II, PE, ET-1, şi stretch şi in vivo prin supraîncărcare de presiune.227 Semnalizarea Gaq ca răspuns la supraîncărcarea de presiune este esenţială pentru activarea ERK deoarece expresia unei peptide Gaq trunchiate blochează activarea benzilor aortice induse de activarea227ERK.

Dovezile disponibile sugerează un rol pentru axa de semnalizare ERK în promovarea hipertrofiei, iar p38 şi JNK în reglarea supravieţuirii celulare şi a fibrozei. Expresia forţată a MEK1-ERK1 provoacă hipertrofie concentrică prin activarea căii calcineurinei-NFAT228

fără remodelare ventriculară adversă. Un rol critic pentru această cale în semnalizarea hipertrofică nu este stabilit deoarece ablaţia genelor fie nu provoacă defecte cardiace (Erk1-/-);229, fie nu a fost încă urmărită într-o manieră specifică cardiacă condiţionată (şoarecii Erk2-/- sunt letali embrionari cu lipsa dezvoltării trofoblastului).230 ca răspuns la semnalizarea gp130 (prin LIF sau cardiotrofină 1). Similar cu ERK1/2, expresia cardiacă forţată a MEK5 (activatorul ERK5, alias marele ERK) determină hipertrofie cardiacă excentrică asociată cu adăugarea de sarcomere în serie în cadrul cardiomiocitelor individuale,231 şi ablaţia genică a ERK5 afectează supravieţuirea embrionară.232

MAPK-urile fosforilează mai multe substraturi, inclusiv enzime şi factori de transcripţie cu specificitate suprapusă care reglează expresia genei cardiace (factori de „răspuns imediat timpuriu"), supravieţuirea celulară, traducerea ARNm (eIF4E) şi stabilitatea ARNm.225 Specificitatea pentru substraturile din aval este determinată în primul rând prin interacţiunile de andocare. De exemplu, p90RSK-urile sunt fosforilate în principal de ERK1/2, în timp ce MAPKAPK2 este fosforilată de p38-MAPK; şi Msk1/2 poate fi fosforilat fie de ERK1/2, fie de p38-MAPK. Factorii de transcripţie activaţi de MAPK sunt localizaţi nuclear, ceea ce sugerează că MAPK-urile sau kinazele din aval se translocă în nucleu pentru a influenţa expresia genelor. Efectele diferenţiale ale semnalizării MAPK asupra hipertrofiei şi/sau răspunsurilor de supravieţuire pot fi, de asemenea, legate de sincronizarea şi durata semnalului şi integrarea cu alte cascade de semnalizare care interacţionează cu semnalizarea MAPK.

P38 şi JNK kinazele au fost iniţial descoperite ca „kinaze sensibile la stres" datorită activării lor rapide ca răspuns la stimuli stresanţi. Dintre cele patru gene care codifică p38, p38a este cea mai abundentă în inimă, cu un minim de p38|I detectat. P38 şi JNK îşi transduc semnalele prin activarea factorilor de transcripţie c-jun, ATF2, ATF6, Elk-1, p53 şi NFAT4. Activarea semnalizării p38 prin exprimarea forţată a MKK3 şi MKK6 provoacă insuficienţă cardiacă precoce cu fibroză ventriculară, în timp ce exprimarea forţată a proteinelor negative dominante (MKK3, MKK6, p38a sau p38|I) şi ablaţia genei p38a dezvăluie un rol antihipertrofic pentru p38 în cardiomiocite. şi semnalizarea calcineurină-NFAT. Efectele activării p38 asupra supravieţuirii cardiomiocitelor sunt neclare deoarece inhibarea farmacologică nespecifică a p38 inhibă supraîncărcarea presiunii şi moartea celulelor apoptotice indusă de ischemie-reperfuzie, în timp ce ablaţia p38a protejează împotriva apoptozei cardiomiocitelor induse de supraîncărcare de presiune. trofic deoarece şoarecii fie cu inhibare negativă dominantă, fie cu ablaţia combinată a JNK1 şi 2 prezintă hipertrofie bazală şi indusă de supraîncărcare de presiune, cu semnalizare calcineurină-NFAT de-reprimată.234 Inhibarea farmacologică a JNK1 atenuează apoptoza cardiomiocitară indusă de ischemie-reperfuzie, în timp ce apoptoza cardiomiocitară indusă de ischemie-reperfuzie, în timp ce combinaţia, apoptoza cardiomiocitară JN31 şi apoptoza combinatorie JNK3 ca răspuns la suprasolicitarea de presiune şi leziunea de reperfuzie ischemică.233

Ask-1 este o MAPKKinază, care este suprareglată în miocard prin stimularea angiotensinei prin stresul oxidativ indus de AT1R şi activarea NF kB. Ablaţia Ask-1 atenuează apoptoza cardiomiocitelor şi decompensarea cardiomiopatică indusă de perfuzia de angiotensină235

ca răspuns la suprasolicitarea de presiune şi ligatura arterei coronare fără un efect asupra hipertrofiei.236.

**Semnalizare mediată de Ca2+ indusă de IP3. Semnalizarea Gaq determină producţia de IP3, care interacţionează cu receptorii IP3 pentru a determina eliberarea intracelulară de Ca2+ (vezi figurile 2-7 şi 2-9). În miocitele cardiace, fluxurile de Ca2+ induse de IP3 sunt localizate**

la microdomenii, de fapt compartimentând semnalizarea indusă de Ca2+ şi segregând efectele de semnalizare ale Ca2+ local de calciul global al cuplării excitaţie-contracţie. De exemplu, receptorii p2-adrenergici sunt asociaţi cu proteina caveolin-3 din microdomeniile caveolare de pe cardiomiocite, iar acest lucru permite reglarea activităţii canalului de calciu de tip L cu activare dependentă de ^, care este prevenită prin perturbarea arhitecturii caveolare. Activarea indusă de Ca2+ a calcineurinei fosfatazei prohipertrofice la discul Z şi semnalizarea CaMK perinucleară pentru a influenţa transcripţia genelor prin exportul de HDAC.238

Calcineurină

Eliberarea de calciu intracelular mediată de IP3 activează căile calcineurinei şi kinazei dependente de calciu/calmodulină (CaMK) care reglează creşterea cardiacă (Figura 2-9).30 Calcineurina (Cn), o serin-treonin fosfatază cunoscută şi sub denumirea de protein-trannfosfatază (PP2B), este stimulată de factorul de legare a camodulină-camodulină şi care leagă la camodulină. Factorul nuclear al celulelor T activate (NFAT) la reziduul de serină N-terminal, permiţând translocarea acestuia în nucleu. Proteina funcţională calcineurină este un dimer format din două subunităţi A şi B şi este codificată de cinci gene (CnA prin a, p şi y şi CnB prin CnB1 şi B2), dintre care inima mamiferelor exprimă CnAa, CnAp şi CnB1. Stimularea in vitro a cardiomiocitelor cu stimuli hipertrofici activează calcineurina239, iar activitatea calcineurinei este crescută în hipertrofia compensată umană şi insuficienţa cardiacă.240 Activitatea calcineurinei este crescută şi la modelele animale de hipertrofie cardiacă indusă de supraîncărcare de presiune şi de efort. Exprimarea forţată a calcineurinei determină hipertrofie miocardică care progresează spre insuficienţă cardiacă239 fără a induce apoptoza cardiomiocitelor.241 Studiile cu inhibarea farmacologică a activităţii calcineurinei cu FK506 şi ciclosporină au sugerat că calcineurina transduce semnalizarea hipertrofiei patologice ca răspuns la PE, Ang II şi hipertrofie in vivo in vitro Heineke et al30-242). Expresia forţată a calcineurinei negative dominante243 şi ablaţia genică a CnAp scad hipertrofia cardiomiocitelor ca răspuns la stimulul de supraîncărcare a presiunii şi la neurohormoni.

Calcineurina este localizată la discul Z într-un complex cu calsarcine. Ablaţia calsarcinei-1 măreşte semnalizarea calcineurinei în suprasolicitarea presiunii, ducând la progresia rapidă la insuficienţă cardiacă.244 Ablaţia NFATc1245 şi Nfatc2/c3/c4246 cauzează defecte cardiace. Expresia cardiacă forţată a NFATc4 activ constitutiv determină hipertrofie cardiacă masivă.239 Ablaţia NFATc2 şi NFATc3 atenuează hipertrofia patologică de către

calcineurina transgenică şi protejează împotriva hipertrofiei induse de presiune şi angiotensină fără a afecta dezvoltarea hipertrofiei adaptative induse de efort.247'24.

Semnalizarea calcineurinei este restrânsă de proteinele inhibitoare ale calcineurinei modulatoare (MCIP) (vezi Figura 2-9),249 care se leagă de calcineurină şi îi inhibă activitatea. Transcripţia genei MCIP1 este activată în inimă prin activarea NFAT mediată de calcineurină, oferind o buclă de feedback negativ pentru semnalizarea calcineurinei, în timp ce expresia MCIP2 este indusă de semnalizarea hormonilor tiroidieni.250 Expresia forţată a MCIP1 reduce greutatea inimii nestresate (cu 5% până la 10%), atenuează şi remodelează hipertrofierea şi remodelarea ventriculară indusă. după suprasarcină de presiune. Supraexprimarea MCIP1 atenuează de asemenea dezvoltarea hipertrofiei patologice, remodelarea ventriculară şi decompensarea cardiomiopatică după infarctul miocardic, sugerând un efect benefic de prevenire a hipertrofiei patologice în miocardul supravieţuitor.251 Astfel, MCIP1 pare a fi antihipertrofic în multe forme de creştere cardiacă.

*Ablaţia genei MCIP1 nu are ca rezultat anomalii cardiace, ceea ce indică faptul că MCIP1 nu reglează cardiac*

**Cu toate acestea, ablaţia MCIP1 sensibilizează inima la semnalizarea calcineurinei, ducând la o insuficienţă cardiacă accelerată la şoarecii transgenici calcineurin, dar reduce paradoxal hipertrofia ca răspuns la supraîncărcarea de presiune şi izoproterenol.252 Într-adevăr, un studiu recent a sugerat că MCIP-urile pot acţiona ca facilitatori ai activităţii hipertrofiei calcineurinei, prin urmare, semnalizare.253**

Protein kinaza dependentă de calmodulină (CaMK)

Creşterea Ca2+ citosolic activează CaMKs, o familie de enzime reglatoare care fosforilează mai multe proteine care modulează contractilitatea miocardică254, hipertrofia şi semnalizarea supravieţuirii (vezi Figura 2-9). Toate cele patru CaMK, I-IV, activează transcripţia mediată de MEF2 a genelor fetale255 care provoacă hipertrofia cardiomiocitelor. Expresia cardiacă forţată a CaMKIV provoacă hipertrofie excentrică cu afectare contractilă255, dar şoarecii knockout CaMKIV dezvoltă hipertrofie de suprasarcină de presiune, sugerând că alte izoforme CaMK traduc în principal hipertrofia patologică. izoforma) în cardiomiocite determină hipertrofie patologică.257-258 Exprimarea dominantă negativă CaMKIISb blochează hipertrofia cardiomiocitelor indusă de PE şi expresia genelor patologice in vitro.259

Reglementare transcripţională mediată de HAT/HDAC prin MEF2/CAMTA

Izoformele CaMKIIS se leagă şi fosforilează HDAC4, o histonă deactilază de clasa II. Procesul de acetilare deacetilare a histonelor controlează accesul factorilor de transcripţie, cum ar fi MEF2 şi CAMTA, la maşina cromatină. Histonele sunt proteine nucleare care constituie nucleozomul, o structură compactă a ADN-ului genomic al cromatinei, strâns încolăcit în

jurul octamerilor de histonă, care împiedică accesul factorilor de transcripţie la ADN şi reprimă expresia genelor. Histone acetiltransferazele (HATs) acetilează reziduurile de lizină conservate în cozile histonelor, ceea ce neutralizează sarcina pozitivă şi destabilizaază interacţiunile histonă-histone şi histonă-ADN. Astfel, HAT-urile stimulează expresia genelor. În schimb, histon deacetilazele (HDAC) contracarează acest efect, care promovează condensarea cromatinei şi reprimă transcripţia (vezi Figura 2-9).

HAT-urile aparţin la cinci familii, iar p300 şi proteina de legare a CREB (CBP) sunt cei mai abundenţi membri ai familiei HAT în muşchiul cardiac.260 Activitatea HAT a p300 pare să joace un rol critic în dezvoltarea cardiacă, deoarece ablaţia ţintită a genei este letală între ziua embrionară 9.5 şi 11.5, cu eşecul de a dezvolta gene specifice, cum ar fi trabecularea musculară pMH şi upregulate cardiace. a-actinina.261 P300 se leagă şi acţionează ca un coactivator transcripţional al GATA4, MEF2 şi SRF. Activarea p300 şi CBP prin fosforilarea ERK este necesară pentru exprimarea ANF şi pMHC.262 Expresia cardiacă forţată a acestor proteine stimulează semnalizarea hipertrofică prin facilitarea acetilării GATA4262 şi provoacă remodelare adversă după infarctul miocardic.263 P300 negativ dominant previne dezvoltarea acetăţii GATA4, care este asociată şi coactivarea GATA4. cardiomiopatie.262 Inhibarea activităţii p300 HAT de către curcumin (un polifenol abundent în condiment, turmeric) previne hipertrofia şi decompensarea cardiomiopatică şi regresează supraîncărcarea presiunii stabilite.264

HDAC-urile sunt clasificate în trei categorii pe baza omologiei cu HDAC-urile de drojdie. HDAC-urile de clasa I constau în principal dintr-un domeniu catalitic, în timp ce HDAC-urile de clasa II au situsuri de fosforilare care servesc ca ţinte pentru căile de semnalizare şi interacţionează cu factorii de transcripţie. Clasa III HDAC necesită NAD pentru activitate. HDAC de clasa I (HDAC 1 şi 2) stimulează creşterea cardiacă. Expresia cardiacă forţată a HDAC2 determină hipertrofie şi şoarecii HDAC2 nuli sunt rezistenţi la stimuli hipertrofici.265 Rezistenţa la hipertrofie la şoarecii HDAC2 knockout este asociată cu expresia crescută a genei care codifică inozitol polifosfat-5-fosfatază f (Inpp5f), care activează discuţia antihipertrofică GSK3|1 (se GSK3).

Spre deosebire de HDAC de clasa I, HDAC de clasa II (HDAC4, HDAC5, HDAC7 şi HDAC9) inhibă creşterea cardiacă. Exprimarea forţată a HDAC5 şi HDAC9 previne hipertrofia in vitro ca răspuns la PE şi ser, în timp ce HDAC5 şi HDAC9 inimile knockout dezvoltă hipertrofie cardiacă spontană266 şi hipertrofie exagerată ca răspuns la suprasolicitarea de presiune.267 În schimb, răspunsul lor la hipertrofia indusă de înot nu este alterat, sugerând doar aceste HDAC suprimarea patologică. HDAC-urile de clasa II sunt asociate în mod obişnuit cu proteinele MEF2 din nucleoplasmă. Factorii de transcripţie familiali MEF2 (myocyte enhancer factor 2) sunt esenţiali pentru miogeneză şi dezvoltarea cardiacă. Există patru izoforme MEF2 care leagă ADN-ul printr-un domeniu de legare a ADN-ului MADS găsit pe promotorii multor gene exprimate cardiace ca SERCA, aMHC şi MLC2v. MEF2A şi MEF2D sunt transcriptele predominante exprimate cardiac care reglează expresia genelor induse de stres.268 Activitatea MEF2 este restrânsă prin legarea la histone deacetilaze de clasa II (HDAC4, 5 şi 7), iar această represiune este ameliorată prin fosforilarea HDAC-urilor de

către CaMK-uri, ceea ce permite indusă şi exportul nuclear de HDAC (Figura 269). p300 să se asocieze cu MEF2, promovând transcripţia genei. Prin acest mecanism, căile multiple de semnalizare a hipertrofiei (MAPK, calcineurină, CaMKII şi protein kinaza D) converg către activarea MEF2 prin exportul HDAC de clasa II şi ameliorează represiunea transcripţională (vezi figurile 2-1, 2-7 şi 2-9). Ablaţia MEF2D previne hipertrofia, remodelarea ventriculară şi dereglarea genelor ca răspuns la suprasolicitarea presiunii.270

Inhibarea farmacologică a histon-deacetilazelor inhibă hipertrofia.271 Tratamentul şoarecilor cu bandă aortică supuşi cu Trichostatin A şi Scriptaid (doi inhibitori HDAC cu spectru larg) sau SK7041 (un inhibitor specific HDAC de clasa I)272 îmbunătăţeşte supravieţuirea şi funcţia hipertrofiei miocardice şi cardiomiocitelor şi hipertrofiei cardiomiocite. Inhibarea HDAC, de asemenea, regresează hipertrofia cardiacă stabilită şi previne apoptoza cardiomiocitelor şi fibroza miocardică la animalele supraîncărcate de presiune, însoţită de revenirea la modelul de expresie a genei miozinei adulte (predominant aMHC).

HDAC de clasa III, cum ar fi familia Sir2, reglează durata de viaţă.273 Deacetilarea de către HDAC de clasa III necesită NAD+ şi produce 2'-O-acetil-ADP-riboză (O-AADPR) şi nicotinamidă. Sirt1 este una dintre cele şapte Sir2 kinaze sau Sirtuine şi poate fi activată farmacologic de resveratrol (o componentă a vinului roşu, consumul căruia este asociat cu beneficii cardiovasculare). Exprimarea forţată a nivelurilor moderate de Sirt1 în inimă scade hipertrofia asociată îmbătrânirii, fibroza şi funcţia diastolică, asociate cu stres oxidativ redus274, spre deosebire de niveluri mai mari de exprimare forţată, care provoacă cardiomiopatie.

Semnalizarea CaMK activează, de asemenea, factorii de transcripţie activatori ai transcripţiei de legare a calmodulinei (CAMTA). CAMTA2 a fost descoperit ca un coactivator esenţial cu Nkx2.5 a transcripţiei genei ANF în cardiomiocite. Activitatea CAMTA2 este în mod normal reprimată prin interacţiunea cu un HDAC de clasă II (HDAC5). Activarea mediată de Gaq a PKCe şi PKD fosforilează HDAC5, rezultând exportul din nucleu, de-reprimarea CAMTA2,275 şi activarea semnalizării hipertrofice. Expresia forţată a CAMTA2 provoacă hipertrofia miocardică, care este îmbunătăţită prin ablaţia genei HDAC5. Şoarecii knockout CAMTA2 prezintă un răspuns hipertrofic atenuat la suprasolicitarea de presiune, angiotensiune arterială şi fenilefrină.276

Discuţie încrucişată între căile de semnalizare a hipertrofiei Gaq şi PI3K/Akt

Căile Gaq/fosfolipazei C interacţionează cu axa de semnalizare PI3K/Akt în transducerea semnalelor de hipertrofie patologică. Receptorii cuplaţi cu Gaq activează PI3Ky, care este diferit de

izoforma a activată în semnalizarea hipertrofiei fiziologice. În timp ce PI3Ka este activat prin fosforilarea tirozinei mediată de receptor, PI3Ky se leagă de G|3y disociat, oferind acces la fosfoinozitide membranare (vezi figurile 2-8 şi 2-10).277 Semnalizarea PI3Ky (p110y) este procesată prin Akt, care transduce atât creşterea fiziologică, cât şi patologică

(fig. în funcţie de durata activării.278 Există activare tranzitorie a p110a prin exerciţiu, dar în semnalizarea supraîncărcării presiunii/mediată de Gaq, activarea susţinută a PI3Ky are loc cu recrutarea unor căi de semnalizare suplimentare în fosfolipaza Cp şi axa calcineurină/NFAT.

Semnalizarea Akt de către GPy/PI3Ky este divergentă (vezi Figura 2-10), ceea ce poate contribui şi la faptul că hipertrofia este adaptativă sau dezadaptativă. O cale implică activarea mTOR (ţinta rapamicinei la mamifere) şi inducerea sintezei proteinelor. mTOR există în două complexe (mTORC)279: mTORC1 cu Raptor, care este sensibil la rapamicină şi este complexul predominant de reglare a masei în aval de semnalizarea Akt; şi mTORC2 cu Rictor şi Sin, care controlează citoscheletul de actină şi determină forma celulei. Inhibarea farmacologică a mTOR cu rapamicină previne şi regresează hipertrofia.280 Mecanismul prin care mTOR stimulează sinteza proteinelor este fosforilarea kinazelor S6 care induc fosforilarea proteinei S6 ribozomale, care recrutează factorul eucariotic de alungire 4E (eIF4E). hipertrofie.282 Cu toate acestea, ablaţia combinatorie a S6 kinazei 1 (p70/85) şi 2 (p54/56) nu modifică gradul de hipertrofie ca răspuns la suprasolicitarea presiunii, înot, exerciţiu sau expresia transgenică IGFR1, sugerând că activarea căii S6 kinazei nu este absolut necesară pentru inducerea hipertrofiei cardiace282.

O a doua cale Akt duce la fosforilarea şi suprimarea glicogen sintazei kinazei (GSK3p, vezi Figura 2-10) şi dezinhibarea semnalizării hipertrofiei. GSK3p este activ tonic în inimă, iar fosforilarea sa de către Akt ameliorează semnalizarea antihipertrofică. In vivo, supraîncărcarea de presiune determină fosforilarea rapidă a GSK3p în decurs de 10 minute după aplicarea constricţiei aortice transversale, sugerând recrutarea precoce a kinazei în răspunsul hipertrofic.181 Expresia cardiacă forţată a GSK3p suprimă creşterea normală şi provoacă disfuncţia cardiomiocitelor283 şi previne hiper-supraîncărcarea indusă de izotrofiol-38-283 de presiune a GSK3p. fosforilează şi reglează negativ factorul de iniţiere a translaţiei e1F2B.285 GSK3p contrareglează, de asemenea, axa de semnalizare a calcineurinei NFAT prin fosforilarea reziduurilor NFAT care sunt defosforilate de calcineurină (vezi Figura 2-10). Semnalizarea bazată pe proteina-PKC-ERK-p90 ribozomal S6 kinază, de-reprimarea semnalizării hipertrofice din aval (vezi Figura 2-10).

Ca şi GSK3p, semnalizarea GSK3a este, de asemenea, antihipertrofică, iar expresia sa forţată reduce masa cardiacă, în timp ce knockdown-ul bazat pe siRNA previne dezvoltarea hipertrofiei ca răspuns la suprasolicitarea presiunii prin inhibarea ERKs.

Efectele antihipertrofice ale semnalizării GSK3p sunt transduse parţial prin axa de semnalizare canonică Wnt (vezi Figura 2-10). Wnts sunt proteine extracelulare care semnalează fie dintre celulele la celulă, fie ca proteine legate de membrană, fie ca proteine secretate prin receptori heptahelical frizzled şi coreceptori cu trecere transmembranară unică, cunoscuţi sub denumirea de proteine legate de receptorul de lipoproteine de densitate joasă (LRP). Când semnalul Wnts prin receptorii LRP frizzled, întregul complex este recrutat la receptor cu proteina de schelă Dishevelled, rezultând fosforilarea LRP şi Dishevelled, care inhibă GSK3P şi previne fosforilarea mediată de GSK3p a P-cateninei. Prin urmare, p-catenina se acumulează în nucleu şi se complexează cu un factor de transcripţie

TCF/LEF1 (factor de transcripţie specific celulei T/factor de legare a intensificatorului limfoid 1) prin deplasarea proteinei sale de legare Groucho, facilitând transcripţia genei. Calea de semnalizare a Wnt-p-cateninei este antihipertrofică în inimă.290 Deleţia specifică cardiomiocitelor a p-cateninei creşte uşor masa cardiacă şi aria secţiunii transversale a cardiomiocitelor şi reglează expresia genei de hipertrofie.291 În contrast, stabilizarea p-cateninei scade stabilizarea proteinei cardiomiocitelor la nivelul IG a F5 şi reglează în sus Hipertrofia indusă de II.291 În acest caz, hipertrofia atenuată a fost asociată cu decompensarea cardiomiopatică, sugerând că calea Wnt suprimă hipertrofia adaptivă.

Akt suprimă, de asemenea, degradarea proteinelor prin sistemul ubiquitin-proteozom. Akt fosforilează factorii de transcripţie FoxO (familia O de forkhead/helix înaripat), care suprimă activitatea lor transcripţională prin facilitarea interacţiunii cu proteinele 14-3-3, ducând la exportul în afara nucleului şi ţintirea pentru degradarea ubiquitin-proteazom (vezi figurile 2-1 şi 2-10). Suprimarea mediată de Akt a semnalizării FoxO reglează în scădere mai multe gene sau atrogine legate de atrofie.292 Atrogin-1 este o proteină F-box specifică musculaturii cardiace şi scheletice care reglează atrofia muşchilor scheletici prin legarea de Skp1, Cul1 şi Roc1, componentele comune ale SCF ubiquitin ligaza deoarece funcţionează în complexul de semnalizare Fox Ohipertrophi3. opoziţie faţă de căile prohipertrofice, transducţia adenovirală in vivo a FoxO3 la şoareci reduce dimensiunea celulelor cardiace294, iar expresia cardiacă forţată a Atrogin-1 suprimă semnalizarea hipertrofiei adaptative mediate de Akt294 şi ţinteşte calcineurina pentru degradarea proteazomului.295.

**Factori de creştere non-IGF în hipertrofie. Miocitele cardiace elaborează factori de creştere peptidici ca răspuns la stres. Rolul semnalizării în aval a doi factori de creştere prototipi, neuregulina şi TGF-p sunt analizate aici în detaliu.**

Neuregulin este un membru al căii de semnalizare a factorului de creştere epidermică (EGF). Ca şi în cazul altor factori de creştere, neuregulinele provoacă dimerizarea receptorilor tirozin kinazei (ErbB2, ErbB3 şi ErbB4), conducând la autofosforilarea tirozinei şi recrutarea efectorilor de semnalizare din aval296 (Figura 2-11). Neuregulina este produsă în inimă în principal de celulele endoteliale şi, prin urmare, funcţionează ca un factor de creştere paracrin. Toate cele trei izoforme ale neuregulinei sunt scindate de metaloproteinazele legate de membrană, producând un fragment activat care este eliberat şi se asociază cu receptorul EGF (semnalizare juxtacrină) (vezi Figura 2-11). Semnalizarea receptorului EGF mediată de neureguline este activată de stimuli neurohormonali prin transactivarea mediată de p-arrestină a receptorilor p-adrenergici.297 Neuregulina este indusă de supraîncărcarea presiunii paralelă cu dezvoltarea hipertrofiei concentrice298 şi nivelurile sale scad împreună cu cele ale receptorilor ErbB2 şi ErbB4 în timpul tranziţiei la receptorii cardiopatici dizolvaţi. sau receptorii ErbB2 şi ErbB4 provoacă hipoplazie cardiacă şi pierderea trabeculării.296 Semnalizarea neuregulinei prin receptorii Erb reglează în primul rând supravieţuirea cardiomiocitelor şi nu hipertrofia, deoarece ablaţia specifică cardiomiocitelor a receptorului ErbB2 determină dezvoltarea spontană a cardiomiopatiei apoptotice, care este recuperată prin transducerea cardiomiocitelor300-300-virale.

proteina antiapoptotică BXL-xl. De asemenea, ablaţia specifică cardiomiocitelor a receptorului ErbB2 creşte semnificativ mortalitatea după suprasolicitarea cu presiune şi scade supravieţuirea cardiomiocitelor cu expunerea la antracicline.301 Neuregulina recombinată administrată exogen îmbunătăţeşte supravieţuirea, îmbunătăţeşte funcţia VS şi întârzie modificările cardiomiopatice în cardiomiopatia experimentală. stabilit în mod neaşteptat atunci când un anticorp împotriva ErbB2 (alias „her2"), care este eficient împotriva cancerului de sân metastatic, a provocat o incidenţă ridicată a cardiomiopatiei dilatative.303

Familia factorilor de creştere transformanţi este un grup mare de factori de creştere polipeptidici împărţiţi în două grupuri: subfamilia TGF/activină şi proteinele morfogene osoase (revizuite în Xiao304). TGF-p1 este secretat într-o formă latentă şi este legat de matricea extracelulară, după care clivajul proteolitic mediat de stimul permite interacţiunile cu receptorii săi serin-treonin kinazei, TGF-|3RI şi TGF-^RII. TGF-p este indus transcripţional în timpul tranziţiei de la hipertrofia compensată la eşec în modelul de hipertrofie patologică de şobolan hipertensiv spontan. Expresia forţată a TGF-p1 în inimă induce o hipertrofie uşoară305, iar absenţa TGF-p1 atenuează în mod semnificativ hipertrofia, dar păstrează funcţia miocardică ca răspuns la perfuzia Ang II. Axele MEK3/6-p38 (vezi Figura 2-8) şi căile tirozin kinazei, cum ar fi kinaza reglată de semnal Ras/extracelular (ERK) şi kinaza asociată RhoA/p160 (ROCK).307. decompensare cardiomiopatică cu mortalitate crescută din cauza insuficienţei cardiace.308

Smad 4 este efectorul canonic al TGF-|3, iar ablaţia specifică cardiomiocitelor a Smad 4 provoacă hipertrofie cardiacă cu reexprimarea genelor fetale şi activarea căii MEK1-ERK1/2.309 Astfel Smad4 acţionează în opoziţie cu activarea MAPK indusă de TGF-p. Activarea Smad 2 este indusă de factorul de diferenţiere de creştere 15 (GDF15), un membru al familiei TGF-|3 indus de supraîncărcarea de presiune310 şi facilitează semnalizarea antihipertrofică. Expresia cardiacă forţată a GDF15 atenuează hipertrofia de supraîncărcare a presiunii, fără a afecta programul de exprimare a genelor fetale310, iar ablaţia GDF15 exagerează hipertrofia, ducând la decompensarea cardiomiopatică rapidă după suprasolicitarea de presiune.

Proteine G mici

Factorii de creştere peptidici şi receptorii cuplati cu proteina G transduc, de asemenea, neurohormonul şi hipertrofia indusă de întindere de către tirozin kinaze nonreceptoare, cum ar fi Src, Ras şi Raf. (RTK) care există legate de PIB în starea inactivă (vezi Figura 2-8). La stimulare, GDP-ul este schimbat cu GTP şi este urmat de o schimbare conformaţională care are ca rezultat stimularea cascadei protein kinazei activate de mitogen (MAPK). Activitatea intrinsecă a GTPazei opreşte apoi semnalul, readucerea proteinei G la starea sa bazală. GEF-urile sunt proteine care facilitează schimbul de GTP, iar GAP-urile promovează

inactivarea prin activarea activităţii GTPazei. Există patru proteine Ras identificate în miocardul mamiferelor, dintre care H-Ras a fost cel mai atent studiat. Exprimarea Ras activ constitutiv promovează şi Ras negativ dominant inhibă hipertrofia cardiomiocitelor in vitro ca răspuns la agoniştii adrenergici. Expresia forţată a H-Ras induce hipertrofia cardiomiocitelor in vivo cu funcţia sistolică păstrată, tulburări miofibrilare şi fibroză crescută cu un profil unic de expresie genică constând din reglarea ANF şi BNP fără reglarea MHC sau a actinei a-scheletice. Semnalizarea Ras activează, de asemenea, căi multiple MAPK (atât ERK, cât şi JNK mediate), cu efectul combinatoriu al supraexprimării sale având ca rezultat decompensarea cardiomiopatică.

Familia de kinaze Rho este constituită din cel puţin 14 membri grupaţi în subfamilii Rho, Rac şi cdc42. RhoA şi Rac1 sunt activate de semnalizarea Gaq,312 şi aceasta la rândul său activează Rho kinazele, ROCK1 şi ROCK2. Calea de semnalizare Rho nu afectează dezvoltarea hipertrofiei, dar are efecte dăunătoare în semnalizarea hipertrofică patologică. Şoarecii cu expresie cardiacă forţată a Rho A dezvoltă cardiomiopatie fatală cu anomalii de conducere şi mărire severă a atrială.313 Inhibarea farmacologică a Rho kinazei previne dilatarea ventriculară şi dezvoltarea fibrozei ca răspuns la hipertrofia supraîncărcării de presiune la şobolani314 şi deleţia ROCK1 reduce semnificativ fibroza la şoarecii supuşi unei alte expresii de supraîncărcare forţată constitutivă a Rho315. membru al familiei, provoacă cardiomiopatie letală. Rac1 interacţionează cu componentele gp91(phox) şi p67(phox) ale NAPDH oxidazei, iar activarea acesteia determină generarea crescută de specii reactive de oxigen.316 Ablaţia genei specifice cardiomiocitelor pentru Rac1316 atenuează stresul oxidativ miocardic şi hipertrofia ca răspuns la perfuzia Ang II.

Raf kinazele sunt o familie de trei kinaze specifice serină/treonină (A-Raf, B-Raf şi Raf-1) exprimate în mod ubicuu pe parcursul dezvoltării embrionare. Raf este în aval de semnalizarea Ras şi activează axa MEK1-ERK, cu efecte hipertrofice şi de supravieţuire sporite.317 Ablaţia specifică cardiacă a Raf provoacă cardiomiopatie apoptotică, care este salvată prin inhibarea Ask-1 (kinaza-1 de reglare a semnalului apoptozei),318 care interacţionează fizic cu Raf.

DIRECŢII VITORIALE

O mare parte din informaţiile descrise în acest capitol au fost generate prin tehnici relativ recente de manipulare moleculară în sistemele celulare şi murine care au generat o revoluţie în experimentarea reducţionistă (adică disecţia moleculară a proceselor fiziopatologice). În consecinţă, ultimele două decenii au produs o enciclopedie literală a factorilor individuali şi a consecinţelor lor funcţionale în hipertrofie şi insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, cu toate aceste informaţii noi, nu a fost identificat niciun glonţ magic care să prevină sau să vindece insuficienţa cardiacă, iar o concluzie majoră din această lucrare pare să fie că dialogul molecular şi redundanţa funcţională între factorii şi căile de semnalizare sunt atât de răspândite încât obţinerea unui glonţ magic este puţin probabil, dacă nu imposibil. Este interesant faptul că două dintre centrele actuale ale terapiei investigaţionale — ţintirea căilor neurohormonale166-173 şi corectarea anomaliilor de

calciu156-159-319 — sunt aceleaşi ca atunci când autorul principal era student la medicină cu aproximativ 30 de ani în urmă.146,320-323.

Abordările direcţionate privind câştigul şi pierderea funcţiei care au scos în evidenţă posibilele roluri ale componentelor individuale ale căilor biologice complexe ne-au ajutat să dezvoltăm un cadru informaţional esenţial care descrie procesele moleculare şi actorii din inimă. Acum, revoluţia reducţionistă a manipulării moleculare experimentale poate fi în scădere, iar viitorul pare să fie luminos pentru studiile moleculare integrate ale condiţiei umane. Pe lângă nevoia critică de a aplica informaţii moleculare bolilor umane, au existat dezvoltări tehnice recente care poziţionează domeniul pentru o reorientare a abordării. Unul este disponibilitatea platformelor experimentale care permit analiza cu randament mare a unui număr masiv de obiective folosind specimene obţinute de la pacienţi individuali. Exemple de citiri moleculare la scară largă disponibile în prezent şi aplicabile clinic includ semnături cuprinzătoare de ARNm şi microARN din ţesutul cardiac şi profiluri detaliate ale polimorfismului genelor personale. Profilarea proteomică şi analiza exomilor şi genomilor individuali cu o rezoluţie până la nucleotide individuale este la îndemână în următorii câţiva ani. Gradul surprinzător de variabilitate interindividuală observat în codul nostru genetic324,325 contribuie, fără îndoială, la eterogenitatea observată în bolile cardiace şi răspunsul la terapie. Epidemiologia moleculară şi o abordare sistemică care combină investigaţia clinică şi bioinformatica, susţinute de studii de bază, vor fi necesare pentru a determina modul în care diferenţele de expresie sau funcţie a produsului genic se raportează la interacţiunea patologică dintre factori şi căi.

**24 Un al doilea exemplu al necesităţii unei abordări integrate a analizei căilor este promisiunea cardiologiei regenerative (vezi capitolul 4). Acesta este un domeniu foarte nou a cărui bază este biologia celulară, de dezvoltare şi moleculară. Este evident că succesul în reconstruirea miocardului din cicatrice cardiacă necesită crearea nu doar a miocitelor cardiace, ci şi a infrastructurii de ţesut care este esenţială pentru întreţinerea şi funcţionarea miocitelor (adică, interstiţiul cardiac, vascularizaţia miocardică, conectivitatea fizică şi electrică a intermiocitelor). Aceasta este o provocare monumentală şi va necesita probabil o înţelegere foarte rafinată a interacţiunii dintre miocite şi creşterea vasculară, moarte şi semnalizarea contractilă. Din fericire, o astfel de înţelegere va avea loc.**

REFERINŢE

Packer, M. (1995). Evoluţia ipotezei neurohormonale pentru a explica progresia insuficienţei cardiace cronice. Eur Heart J, 16(suppl F), 4-6.

Adams, KF, Jr., Lindenfeld, J., Arnold, JMO, et al. (2006). Rezumat executiv: HFSA 2006 ghid cuprinzător de practică a insuficienţei cardiace. J Cardiac Fail, 12(1), 10-38.

Mudd, JO şi Kass, DA (2008). Abordarea insuficienţei cardiace în secolul XXI. Nature, 451, 919-928.

Baughman, KL şi Jarcho, JA (2007). Punte către suport mecanic cardiac de viaţă. N Engl J Med, 357(9), 846-849.

McAlister, FA, Ezekowitz, J., Hooton, N., et al. (2007). Terapia de resincronizare cardiacă pentru pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng: o revizuire sistematică. JAMA, 297(22), 2502-2514.

Rosamond, W., Flegal, K., Furie, K., et al. (2008). Actualizare 2008 a statisticilor privind bolile de inimă şi accident vascular cerebral. Un raport de la comitetul de statistică al Asociaţiei Americane a Inimii şi al subcomitetului de statistică al accidentelor vasculare cerebrale. Circulaţie, 117(4), e25-e146.

D'Angelo, DD, Sakata, Y., Lorenz, JN, et al. (1997). Supraexpresia transgenică G-alfaq induce insuficienţă contractilă cardiacă la şoareci. Proc Natl Acad Sci USA, 94(15), 8121-8126.

Rockman, HA, Ross, RS, Harris, AN, et al. (1991). Segregarea expresiei specifice şi inductibile atriale a unei transgene a factorului natriuretic atrial într-un model murin in vivo de hipertrofie cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 88(18), 8277-8281.

Simpson, P., McGrath, A., & Savion, S. (1982). Hipertrofia miocitelor în culturile cardiace de şobolan neonatal şi reglarea acesteia de către ser şi catecolamine. Circ Res, 51(6), 787-801.

Day, ML, Schwartz, D., Wiegand, RC, şi colab. (1987). Atriopeptina ventriculară. Demascarea ARN-ului mesager şi a sintezei de peptide prin hipertrofie sau dexametazonă. Hipertensiune arterială, 9(5), 485-491.

Bishopric, NH, Simpson, PC şi Ordahl, CP (1987). Inducerea genei alfaactinei scheletice în hipertrofia mediată de receptorii alfa 1 a miocitelor cardiace de şobolan. JClin Invest, 80(4), 1194-1199.

Sadoshima, J., Jahn, L., Takahashi, T., et al. (1992). Caracterizarea moleculară a adaptării induse de întindere a celulelor cardiace cultivate. J Biol Chem, 267(15), 1055110560.

Dorn, GW, II, Robbins, J., Ball, N., şi colab. (1994). Reglarea lanţului greu al miozinei şi deprimarea contractilă a miocitelor după hipertrofia VS la şoarecii cu bandă aortică. Am J Physiol, 267 (1 pt 2), H400-H405.

O'Connell, TD, Rodrigo, MC şi Simpson, PC (2007). Izolarea şi cultura miocitelor cardiace de şoarece adulţi. Metode Mol Biol, 357, 271-296.

Hunter, JJ, Tanaka, N., Rockman, HA, et al. (1995). Expresia ventriculară a unei gene de fuziune MLC-2v-ras induce hipertrofie cardiacă şi disfuncţie diastolică selectivă la şoarecii transgenici. J Biol Chem, 270(39), 23173-23178.

Subramanian, A., Jones, WK, Gulick, J., et al. (1991). Reglarea specifică ţesutului a promotorului genei lanţului greu alfa-miozină la şoarecii transgenici. J Biol Chem, 266(36), 24613-24620.

Yussman, MG, Toyokawa, T., Odley, A., et al. (2002). Proteina de moarte mitocondrială Nix este indusă în hipertrofia cardiacă şi declanşează cardiomiopatia apoptotică. Nat Med, 8(7), 725-730.

Sanbe, A., Gulick, J., Hanks, MC, et al. (2003). Reproiectarea transgenezei cardiace specifice inductibile cu un promotor de lanţ greu de miozină atenuat. Circ Res, 92(6), 609-616.

Bo, J., Yu, W., Zhang, YM, şi colab. (2005). Expresia genei ţintă specifică cardiacă şi inductibilă de ligand la şoarecii transgenici. J Mol Cell Cardiol, 38(4), 685-691.

Syed, F., Odley, A., Hahn, HS, şi colab. (2004). Creşterea fiziologică se sinergizează cu genele patologice în cardiomiopatia experimentală. Circ Res, 95(12), 1200-1206.

Huang, WY, Aramburu, J., Douglas, PS şi colab. (2000). Expresia transgenică a proteinei cu fluorescenţă verde poate provoca cardiomiopatie dilatată. Nat Med, 6(5), 482-483.

Capecchi, MR (2005). Direcţia genelor la şoareci: analiza funcţională a genomului mamiferelor pentru secolul XXI. Nat Rev Genet, 6(6), 507-512.

Moses, KA, DeMayo, F., Braun, RM, et al. (2001). Expresia embrionară a unei gene Nkx2-5/Cre folosind şoareci reporter ROSA26. Geneza, 31(4), 176-180.

Matkovich, SJ, Diwan, A., Klanke, JL şi colab. (2006). Ablaţia specifică cardiacă a kinazei receptorului proteinei G 2 îşi redefineşte rolurile în dezvoltarea inimii şi semnalizarea beta-adrenergică. Circ Res, 99(9), 996-1003.

Rockman, HA, Ono, S., Ross, RS, et al. (1994). Alterări moleculare şi fiziologice în disfuncţia ventriculară murină. Proc Natl Acad Sci USA, 91(7), 2694-2698.

Michael, LH, Entman, ML, Hartley, CJ şi colab. (1995). Ischemia miocardică şi reperfuzia: un model murin. Am J Physiol, 269, H2147-H2154.

Diwan, A., Krenz, M., Syed, FM, et al. (2007). Inhibarea apoptozei cardiomiocitelor ischemice prin ablaţia ţintită a Bnip3 limitează remodelarea postinfarct la şoareci. J Clin Invest, 117(10), 2825-2833.

Rajabi, M., Kassiotis, C., Razeghi, P., et al. (2007). Revenirea la programul genelor fetale protejează inima stresată: o ipoteză puternică. Heart Fail Rev, 12(3-4), 331-343.

Dorn, GW, II (2005). Creşterea fiziologică şi genele patologice în dezvoltarea cardiacă şi cardiomiopatie. Trends Cardiovasc Med, 15(5), 185-189.

Heineke, J. şi Molkentin, JD (2006). Reglarea hipertrofiei cardiace prin căi de semnalizare intracelulară. Nat Rev Mol Cell Biol, 7(8), 589-600.

Dorn, GW, II, Robbins, J. şi Sugden, PH (2003). Hipertrofie de fenotipizare: evitarea ofuscarii. Circ Res, 92(11), 1171-1175.

Li, F., Wang, X., Capasso, JM, şi colab. (1996). Tranziţia rapidă a miocitelor cardiace de la hiperplazie la hipertrofie în timpul dezvoltării postnatale. J Mol Cell Cardiol, 28(8), 1737-1746.

Soonpaa, MH şi Field, LJ (1998). Sondaj de studii care examinează sinteza ADN-ului cardiomiocitelor la mamifere. Circ Res, 83(1), 15-26.

Jackson, KA, Majka, SM, Wang, H., şi colab. (2001). Regenerarea mușchiului cardiac ischemic și a endoteliului vascular de către celulele stem adulte. J Clin Invest, 107(11), 13951402.

Beltrami, AP, Barlucchi, L., Torella, D., et al. (2003). Celulele stem cardiace adulte sunt multipotente şi susţin regenerarea miocardică. Cell, 114(6), 763-776.

Makino, R., Hayashi, K., & Sugimura, T. (1984). Transcriptul C-myc este indus în ficatul de șobolan într-un stadiu foarte incipient de regenerare sau prin tratament cu cicloheximidă. Nature, 310(5979), 697-698.

Chien, KR, Knowlton, KU, Zhu, H., şi colab. (1991). Reglarea expresiei genelor cardiace în timpul creşterii şi hipertrofiei miocardice: studii moleculare ale unui răspuns fiziologic adaptativ. FASEB J, 5(15), 3037-3046.

Pu, WT, Ishiwata, T., Juraszek, AL, et al. (2004). GATA4 este un regulator sensibil la doză al morfogenezei cardiace. Dev Biol, 275(1), 235-244.

Oka, T., Maillet, M., Watt, AJ, et al. (2006). Deleţia specifică cardiacă a lui Gata4 dezvăluie necesitatea de hipertrofie, compensare şi viabilitatea miocitelor. Circ Res, 98(6), 837-845.

Oka, T., Xu, J. şi Molkentin, JD (2007). Reangajarea factorilor de transcripţie de dezvoltare în bolile cardiace adulte. Semin Cell Dev Biol, 18(1), 117-131.

Niu, Z., Li, A., Zhang, SX, şi colab. (2007). Factorul de răspuns seric microgestionarea cardiogenezei. Curr Opin Cell Biol, 19(6), 618-627.

Niu, Z., Yu, W., Zhang, SX, şi colab. (2005). Mutageneza condiţionată a genei factorului de răspuns al serului murin blochează cardiogeneza şi transcripţia ţintelor genei din aval. J Biol Chem, 280(37), 32531-32538.

Parlakian, A., Charvet, C., Escoubet, B., et al. (2005). Debutul controlat temporar al cardiomiopatiei dilatate prin perturbarea genei SRF în inima adultului. Circulation, 112(19), 2930-2939.

Xing, W., Zhang, TC, Cao, D., şi colab. (2006). Miocardina induce hipertrofia cardiomiocitelor. Circ Res, 98(8), 1089-1097.

Braunwald, E. (2008). Biomarkeri în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 358(20), 2148-2159.

Tardiff, JC, Hewett, TE, Factor, SM şi colab. (2000). Exprimarea izoformei beta (lentă) a MHC în inima şoarecelui adult provoacă efecte funcţionale dominant-negative. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278(2), H412-H419.

Fielitz, J., Kim, MS, Shelton, JM, şi colab. (2007). Acumularea de miozină şi miopatia musculară striată rezultă din pierderea degetelor inelare musculare 1 şi 3. J Clin Invest, 117(9), 2486-2495.

James, J., Martin, L., Krenz, M., şi colab. (2005). Expresia forţată a lanţului greu de alfa-miozină în ventriculul de iepure are ca rezultat cardioprotecţie în condiţii cardiomiopatice. Circulation, 111(18), 2339-2346.

Komuro, I., Kurabayashi, M., Shibazaki, Y., şi colab. (1989). Clonarea moleculară şi caracterizarea unei adenozin trifosfataze dependente de Ca2+ + Mg2+ din reticulul sarcoplasmatic cardiac de şobolan. Reglarea expresiei sale prin suprasolicitarea presiunii şi stadiul de dezvoltare. J Clin Invest, 83(4), 1102-1108.

Mercadier, JJ, Lompre, AM, Duc, P., et al. (1990). Modificarea expresiei genei Ca2+-ATPazei reticulului sarcoplasmatic în ventriculul uman în timpul insuficienţei cardiace în stadiu terminal. J Clin Invest, 85, 305-309.

Bers, DM (2006). Reglarea Ca alterată a miocitelor cardiace în insuficienţa cardiacă. Fiziologie (Bethesda), 21, 380-387.

Ly, H., Kawase, Y., Yoneyama, R., şi colab. (2007). Terapia genică în tratamentul insuficienţei cardiace. Fiziologie (Bethesda), 22, 81-96.

Hwang, JJ, Allen, PD, Tseng, GC şi colab. (2002). Profiluri de expresie a genelor microarray în insuficienţa cardiacă în stadiu terminal cardiomiopatic dilatat şi hipertrofic. Physiol Genomics, 10, 31-44.

Margulies, KB, Matiwala, S., Cornejo, C., et al. (2005). Mesaje mixte: modele de transcripţie în eşecul şi recuperarea miocardului uman. Circ Res, 96(5), 592-599.

Aronow, BJ, Toyokawa, T., Canning, A., et al. (2001). Răspunsuri transcripţionale divergente la cauzele genetice independente ale hipertrofiei cardiace. Physiol Genomics, 6(1), 19-28.

Dorn, GW, II şi Matkovich, SJ (2008). Pune-ţi jetoanele pe transcriptomică. Circulation, 118(3), 216-218.

Barth, AS şi Hare, JM (2006). Potenţialul transcriptomului de a servi ca biomarker clinic pentru bolile cardiovasculare. Circ Res, 98(12), 1459-1461.

Kittleson, MM, Ye, SQ, Irizarry, RA şi colab. (2004). Identificarea unui profil de expresie genetică care diferenţiază între cardiomiopatia ischemică şi cardiomiopatia nonischemică. Circulation, 110(22), 3444-3451.

Heidecker, B., Kasper, EK, Wittstein, IS, şi colab. (2008). Biomarkeri transcriptomici pentru evaluarea individuală a riscului în insuficienţa cardiacă cu debut nou. Circulation, 118(3), 238-246.

van Rooij, E., Sutherland, LB, Liu, N., et al. (2006). Un model de semnătură de microARN sensibil la stres care poate evoca hipertrofie cardiacă şi insuficienţă cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 103(48), 18255-18260.

Bartel, DP (2004). MicroARN: genomică, biogeneză, mecanism şi funcţie. Cell, 116(2), 281-297.

Thum, T., Galuppo, P., Wolf, C., şi colab. (2007). MicroARN în inima umană: un indiciu pentru reprogramarea genelor fetale în insuficienţa cardiacă. Circulation, 116(3), 258-267.

Care, A., Catalucci, D., Felicetti, F., et al. (2007). MicroARN-133 controlează hipertrofia cardiacă. Nat Med, 13(5), 613-618.

Bishop, SP (1990). Celula miocardică: creştere normală, hipertrofie cardiacă şi răspuns la leziune. Toxicol Pathol, 18 (4 pct. 1), 438-453.

Dorn, GW, II (2007). Logica neclară a hipertrofiei cardiace fiziologice. Hipertensiune arterială, 49(5), 962-970.

Perrino, C., Prasad, SV, Mao, L., şi colab. (2006). Supraîncărcarea intermitentă a presiunii declanşează disfuncţia cardiacă independentă de hipertrofie şi rarefacţia vasculară. J Clin Invest, 116(6), 1547-1560.

Eghbali, M., Deva, R., Alioua, A., et al. (2005). Semnătura moleculară şi funcţională a hipertrofiei inimii în timpul sarcinii. Circ Res, 96(11), 1208-1216.

Scheuer, J., Malhotra, A., Hirsch, C., şi colab. (1982). Hipertrofia cardiacă fiziologică corectează anomaliile proteinelor contractile asociate cu hipertrofia patologică la şobolani. JClin Invest, 70(6), 1300-1305.

McMullen, JR, Amirahmadi, F., Woodcock, EA, et al. (2007). Efectele protectoare ale exerciţiului şi semnalizării fosfoinozitid 3-kinaze (p110alpha) în cardiomiopatia dilatată şi hipertrofică. Proc Natl Acad Sci USA, 104(2), 612-617.

Lupu, F., Terwilliger, JD, Lee, K., et al. (2001). Rolurile hormonului de creştere şi ale factorului de creştere asemănător insulinei 1 în creşterea postnatală la şoarece. Dev Biol, 229(1), 141-162.

Gastone, G., Serneri, N., Boddi, M., et al. (2001). Creşterea activităţii simpatice cardiace şi formarea factorului de creştere asemănător insulinei-1 sunt asociate cu hipertrofia fiziologică la sportivi. Circ Res, 89, 977-982.

Li, Q., Li, B., Wang, X., şi colab. (1997). Supraexprimarea factorului de creştere asemănător insulinei-1 la şoareci protejează de moartea miocitelor după infarct, atenuând dilatarea ventriculară, stresul peretelui şi hipertrofia cardiacă. J Clin Invest, 100(8), 1991-1999.

Duerr, RL, Huang, S., Miraliakbar, HR şi colab. (1995). Factorul de creştere asemănător insulinei-1 îmbunătăţeşte hipertrofia şi funcţia ventriculară în timpul debutului insuficienţei cardiace experimentale. J Clin Invest, 95(2), 619-627.

McMullen, JR, Shioi, T., Huang, WY, et al. (2004). Receptorul factorului de creştere asemănător insulinei 1 induce creşterea fiziologică a inimii prin calea fosfoinozitid-3-kinazei (p110alfa). J Biol Chem, 279(6), 4782-4793.

Belke, DD, Betuing, S., Tuttle, MJ şi colab. (2002). Semnalizarea insulinei reglează coordonat dimensiunea cardiacă, metabolismul şi expresia izoformei proteinelor contractile. J Clin Invest, 109(5), 629-639.

Laustsen, PG, Russell, SJ, Cui, L., et al. (2007). Rolul esenţial al semnalării receptorului insulinei şi factorului de creştere 1 asemănător insulinei în dezvoltarea şi funcţionarea cardiacă. Mol Cell Biol, 27(5), 1649-1664.

Bi, L., Okabe, I., Bernard, DJ şi colab. (1999). Defect proliferativ şi letalitate embrionară la şoareci homozigoţi pentru o deleţie în subunitatea p110alfa a fosfoinozitid 3-kinazei. J Biol Chem, 274(16), 10963-10968.

McMullen, JR, Shioi, T., Zhang, L., et al. (2003). Fosfoinozitid 3-kinaza (p110alfa) joacă un rol critic pentru inducerea hipertrofiei cardiace fiziologice, dar nu patologice. Proc Natl Acad Sci USA, 100(21), 12355-12360.

Shioi, T., Kang, PM, Douglas, PS şi colab. (2000). Calea fosfoinozitid 3-kinazei conservată determină dimensiunea inimii la şoareci. EMBO J, 19(11), 2537-2548.

Mora, A., Davies, AM, Bertrand, L., et al. (2003). Deficienţa de PDK1 în muşchiul cardiac are ca rezultat insuficienţă cardiacă şi sensibilitate crescută la hipoxie. EMBO J, 22(18), 4666-4676.

Cho, H., Thorvaldsen, JL, Chu, Q., şi colab. (2001). Akt1/PKBalpha este necesar pentru creşterea normală, dar nu este necesar pentru menţinerea homeostaziei glucozei la şoareci. J Biol Chem, 276(42), 38349-38352.

Delaughter, MC, Taffet, GE, Florotto, ML, et al. (1999). Expresia locală a factorului de creştere asemănător insulinei 1 induce hipertrofie cardiacă fiziologică, apoi patologică, la şoarecii transgenici. FASEB J, 13(14), 1923-1929.

Shiojima, I., Sato, K., Izumiya, Y., şi colab. (2005). Perturbarea hipertrofiei cardiace coordonate şi a angiogenezei contribuie la trecerea la insuficienţa cardiacă. J Clin Invest, 115(8), 2108-2118.

Vatner, SF (1988). Perfuzia miocardică subendocardică redusă ca un mecanism al insuficienței cardiace congestive. Am J Cardiol, 62(8), 94E-98E.

Pelliccia, A., Maron, BJ, De Luca, R., et al. (2002). Remodelarea hipertrofiei ventriculare stângi la sportivii de elită după decondiționare pe termen lung. Circulation, 105(8), 944-949.

Levy, D., Garrison, RJ, Savage, DD și colab. (1990). Implicațiile prognostice ale masei ventriculare stângi determinate ecocardiografic în studiul inimii Framingham. N Engl J Med, 322(22), 1561-1566.

Grossman, W., Jones, D. şi McLaurin, LP (1975). Stresul pe perete şi modelele de hipertrofie în ventriculul stâng uman. J Clin Invest, 56(1), 56-64.

Katz, AM (1991). Cardiomiopatia suprasolicitarii: o ipoteză. J Cardiovasc Pharmacol, 18(suppl 2), S68-S71.

Scholz, DG, Kitzman, DW, Hagen, PT şi colab. (1988). Schimbări legate de vârstă în inimile umane normale în primele 10 decenii de viață. Partea 1 (creștere): un studiu anatomic cantitativ pe 200 de exemplare de la subiecți de la naștere până la 19 ani. Mayo Clin Proc, 63(2), 126-136.

Diez, J., Gonzalez, A., Lopez, B., et al. (2005). Mecanisme ale bolii: remodelarea structurală patologică este mai mult decât hipertrofia adaptivă în boala cardiacă hipertensivă. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2(4), 209-216.

Lorell, BH şi Carabello, BA (2000). Hipertrofia ventriculară stângă: patogeneză, detecție şi prognostic. Circulation, 102(4), 470-479.

Opie, LH, Commerford, PJ, Gersh, BJ şi colab. (2006). Controverse în remodelarea ventriculară. Lancet, 367(9507), 356-367.

Teiger, E., Than, VD, Richard, L., şi colab. (1996). Apoptoza în hipertrofia cardiacă indusă de suprasarcină de presiune la şobolan. J Clin Invest, 97(12), 2891-2897.

Dorn, GW, II şi Hahn, HS (2004). Factori genetici în hipertrofia cardiacă. Ann NY Acad Sci, 1015, 225-237.

Esposito, G., Rapacciuolo, A., Naga Prasad, SV, et al. (2002). Alterările genetice care inhibă hipertrofia supraîncărcării presiunii in vivo previn disfuncția cardiacă în ciuda stresului crescut al peretelui. Circulation, 105(1), 85-92.

Hill, JA, Rothermel, B., Yoo, KD, et al. (2002). Inhibarea țintită a calcineurinei în hipertrofia cardiacă cu supraîncărcare de presiune. Conservarea funcției sistolice. J Biol Chem, 277(12), 10251-10255.

Majno, G. şi Joris, I. (1995). Apoptoză, oncoză şi necroză. O privire de ansamblu asupra morții celulare. Am J Pathol, 146(1), 3-15.

Hein, S., Arnon, E., Kostin, S., şi colab. (2003). Progresia de la hipertrofia compensată la insuficienţă în inima umană supraîncărcată de presiune: deteriorare structurală şi mecanisme compensatorii. Circulation, 107(7), 984-991.

Kerr, JFR şi Harmon, BV (1991). Definiţia şi incidenţa apoptozei: o perspectivă istorică. În LD Tomei & FO Cope (eds.). Apoptoza: baza moleculară a morţii celulare. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Lockshin, RA şi Zakeri, Z. (2001). Moartea celulară programată şi apoptoza: originile teoriei. Nat Rev Mol Cell Biol, 2(7), 545-550.

Fisher, SA, Langille, BL, & Srivastava, D. (2000). Apoptoza în timpul dezvoltării cardiovasculare. Circ Res, 87(10), 856-864.

Watanabe, M., Choudhry, A., Berlan, M., et al. (1998). Remodelarea dezvoltării şi scurtarea tractului de ieşire cardiacă implică moartea celulară programată a miocitelor. Development, 125(19), 3809-3820.

Zhao, Z., & Rivkees, SA (2000). Moartea celulară programată în inima în curs de dezvoltare: reglare prin BMP4 şi FSG2. Dev Dyn, 217(4), 388-400.

Kajstura, J., Mansukhani, M., Cheng, W., şi colab. (1995). Moartea celulară programată şi expresia protooncogenei bcl-2 în miocite în timpul maturării postnatale a inimii. Exp Cell Res, 219(1), 110-121.

Mallat, Z., Tedgui, A., Fontaliran, F., et al. (1996). Dovezi de apoptoză în displazia ventriculară dreaptă aritmogenă. N Engl J Med, 335(16), 1190-1196.

Garcia-Gras, E., Lombardi, R., Giocondo, MJ, et al. (2006). Suprimarea semnalizării Wnt/beta-cateninei canonice de către plakoglobina nucleară recapitulează fenotipul cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene. J Clin Invest, 116(7), 2012-2021.

Narula, J., Haider, N., Virmani, R., et al. (1996). Apoptoza în miocite în insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. N Engl J Med, 335(16), 1182-1189.

Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F., et al. (1997). Apoptoza în inima umană în deficienţă. N Engl J Med, 336(16), 1131-1141.

Saraste, A., Pulkki, K., Kallajoki, M., et al. (1997). Apoptoza în infarctul miocardic acut uman. Circulation, 95(2), 320-323.

Gottlieb, RA, Burleson, KO, Kloner, RA şi colab. (1994). Leziunea de reperfuzie induce apoptoza în cardiomiocitele de iepure. J Clin Invest, 94(4), 1621-1628.

Dorn, GW, II şi Diwan, A. (2008). Motivul pentru resuscitarea cardiomiocitelor în salvarea miocardică. J Mol Med.

Diwan, A. şi Dorn, GW (2007). Decompensarea hipertrofiei cardiace: mecanisme celulare şi noi ţinte terapeutice. Fiziologie (Bethesda), 22, 56-64.

Mann, DL (2003). Citokine activate de stres şi inima: de la adaptare la inadaptare. Annu Rev Physiol, 65, 81-101.

Baumgarten, G., Knuefermann, P., Kalra, D., şi colab. (2002). Reglarea dependentă de încărcare şi independentă a expresiei genei citokinelor proinflamatorii şi a receptorului de citokine în inima mamiferelor adulte. Circulation, 105(18), 2192-2197.

Oral, H., Dorn, GW, & Mann, DL (1997). Sfingozina mediază efectele inotrope negative imediate ale factorului de necroză tumorală-alfa în miocitul cardiac de mamifer adult. J Biol Chem, 272(8), 4836-4842.

Yokoyama, T., Nakano, M., Bednarczyk, JL, et al. (1997). Factorul de necroză tumorală-a provoacă un răspuns hipertrofic de creştere în miocitele cardiace adulte. Circulation, 95(5), 1247-1252.

Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., şi colab. (1990). Niveluri circulante crescute ale factorului de necroză tumorală în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 323(4), 236-241.

Sivasubramanian, N., Coker, ML, Kurrelmeyer, KM, et al. (2001). Remodelarea ventriculară stângă la şoarecii transgenici cu supraexpresie restrictivă cardiacă a factorului de necroză tumorală. Circulation, 104(7), 826-831.

Haudek, SB, Taffet, GE, Schneider, MD, şi colab. (2007). TNF provoacă apoptoza cardiomiocitelor şi remodelarea cardiacă prin activarea căilor multiple de moarte celulară. J Clin Invest, 117(9), 2692-2701.

Crow, MT, Mani, K., Nam, YJ, şi colab. (2004). Calea morţii mitocondriale şi apoptoza miocitelor cardiace. Circ Res, 95(10), 957-970.

Aaronson, DS şi Horvath, CM (2002). O foaie de parcurs pentru cei care nu cunosc JAK-STAT. Science, 296(5573), 1653-1655.

Yoshimura, A., Naka, T., & Kubo, M. (2007). Proteine SOCS, semnalizare citokină şi reglare imună. Nat Rev Immunol, 7(6), 454-465.

Fischer, P., & Hilfiker-Kleiner, D. (2008). Rolul căilor de semnalizare mediate de gp130 în inimă şi impactul acestuia asupra potenţialelor aspecte terapeutice. Br J Pharmacol, 153(suppl 1), S414-S427.

Yoshida, K., Taga, T., Saito, M., et al. (1996). Întreruperea ţintită a gp130, un traductor de semnal comun pentru familia de citokine interleukinei 6, duce la tulburări miocardice şi hematologice. Proc Natl Acad Sci USA, 93(1), 407-411.

Hirota, H., Chen, J., Betz, UA, et al. (1999). Pierderea unei căi de supraviețuire a celulelor musculare cardiace gp130 este un eveniment critic în debutul insuficienței cardiace în timpul stresului biomecanic. Cell, 97(2), 189-198.

Hirota, H., Yoshida, K., Kishimoto, T., et al. (1995). Activarea continuă a gp130, o componentă receptor de transducere a semnalului pentru citokinele înrudite cu interleukina 6, provoacă hipertrofie miocardică la șoareci. Proc Natl Acad Sci USA, 92(11), 4862-4866.

Uozumi, H., Hiroi, Y., Zou, Y., et al. (2001). gp130 joacă un rol critic în hipertrofia cardiacă indusă de supraîncărcare de presiune. J Biol Chem, 276(25), 23115-23119.

Pan, J., Fukuda, K., Saito, M., și colab. (1999). Întinderea mecanică activează calea JAK/STAT în cardiomiocitele de șobolan. Circ Res, 84(10), 1127-1136.

Yasukawa, H., Hoshijima, M., Gu, Y., et al. (2001). Supresorul semnalizării citokinelor-3 este o genă biomecanică inductibilă de stres care suprimă hipertrofia miocitelor cardiace mediată de gp130 și căile de supraviețuire. J Clin Invest, 108(10), 1459-1467.

Yajima, T., Yasukawa, H., Jeon, ES, et al. (2006). Mecanism de apărare înnăscut împotriva infecției cu virus în miocitul cardiac care necesită semnalizare gp130-STAT3. Circulation, 114, 2364-2373.

**26 131. Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, AM, et al. (2008). Autofagia combate boala**

prin autodigestia celulară. Nature, 451(7182), 1069-1075.

132. Kuma, A., Hatano, M., Matsui, M., et al. (2004). Rolul autofagiei în perioada de foame neonatală timpurie. Nature, 432(7020), 1032-1036.

I 133. Schaper, J., Froede, R., Hein, S., și colab. (1991). Afectarea ultrastructurii miocardice și modificări ale citoscheletului în cardiomiopatia dilatativă. Circulation, 83(2), 504-514. 134. Zhu, H., Tannous, P., Johnstone, JL, și colab. (2007). Autofagia cardiacă este un răspuns dezadaptativ la stresul hemodinamic. J Clin Invest, 117(7), 1782-1793.

2 135. Dammrich, J., & Pfeifer, U. (1983). Hipertrofie cardiacă la șobolani după aor supravalvular

constricție tic. II. Inhibarea autofagiei celulare în cardiomiocite hipertrofiante. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol, 43(3), 287-307.

Matsui, Y., Takagi, H., Qu, X., și colab. (2007). Roluri distincte ale autofagiei în inimă în timpul ischemiei și reperfuziei: rolurile protein kinazei activate de AMP și Beclin 1 în mediarea autofagiei. Circ Res, 100(6), 914-922.

Nakai, A., Yamaguchi, O., Takeda, T., et al. (2007). Rolul autofagiei în cardiomiocite în stare bazală și ca răspuns la stresul hemodinamic. Nat Med, 13(5), 619-624.

Tomanek, RJ (1992). Vârsta ca modulator al angiogenezei capilare coronare. Circulation, 86(1), 320-321.

Anversa, P., & Capasso, JM (1991). Pierderea arterelor coronare de dimensiuni intermediare și proliferarea capilară după insuficiență ventriculară stângă la șobolani. Am J Phys, 260 (5 pt 2), H1552-H1560.

Walsh, K. și Shiojima, I. (2007). Creșterea cardiacă și angiogeneza coordonate de interacțiunile interțesuturilor. J Clin Invest, 117(11), 3176-3179.

Heineke, J., Auger-Messier, M., Xu, J., și colab. (2007). Cardiomiocitele GATA4 funcționează ca un regulator sensibil la stres al angiogenezei în inima murină. J Clin Invest, 117(11), 3198-3210.

Sano, M., Minamino, T., Toko, H., și colab. (2007). Inhibarea Hif-1 indusă de p53 provoacă disfuncție cardiacă în timpul supraîncărcării cu presiune. Nature, 446(7134), 444-448.

Mann, DL, Kent, RL, Parsons, B., și colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85(2), 790-804.

Shizukuda, Y., Buttrick, PM, Geenen, DL, et al. (1998). stimularea p-adrenergică determină apoptoza cardiocitelor: influența tahicardiei și hipertrofiei. Am J Phys, 275 (3 pt 2), H961-H968.

Rockman, HA, Koch, WJ și Lefkowitz, RJ (2002). Receptori cu șapte transmembranare și funcția inimii. Nature, 415(6868), 206-212.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Minobe, W., et al. (1982). Scăderea sensibilității la catecolamine și a densității receptorilor beta-adrenergici în inimile umane în deficiență. N Engl J Med, 307(4), 205-211.

Bers, DM (2008). Ciclul calciului și semnalizarea în miocitele cardiace. Annu Rev Physiol, 70, 23-49.

Liggett, SB, Tepe, NM, Lorenz, JN, et al. (2000). Consecințele timpurii și întârziate ale supraexprimării receptorului beta(2)-adrenergic în inimile șoarecilor: rol critic pentru nivelul de expresie. Circulation, 101(14), 1707-1714.

Milano, CA, Allen, LF, Rockman, HA, et al. (1994). Funcția miocardică îmbunătățită la șoarecii transgenici care supraexprimă receptorul beta 2-adrenergic. Science, 264(5158), 582-586.

Dorn, GW, II, Tepe, NM, Lorenz, JN, et al. (1999). Expresia transgenică la nivel scăzut și înalt a receptorilor beta2-adrenergici afectează în mod diferențial hipertrofia și funcția cardiacă la șoarecii care supraexprimă Galphaq. Proc Natl Acad Sci US A, 96(11), 64006405.

Engelhardt, S., Hein, L., Wiesmann, F., şi colab. (1999). Hipertrofie progresivă şi insuficienţă cardiacă la şoarecii transgenici cu receptori beta1-adrenergici. Proc Natl Acad Sci USA, 96(12), 7059-7064.

Iwase, M., Bishop, SP, Uechi, M., et al. (1996). Efecte adverse ale impulsiunii simpatice endogene cronice induse de supraexprimarea GS alfa cardiacă. Circ Res, 78(4), 517-524.

Communal, C., Singh, K., Sawyer, DB, et al. (1999). Efecte opuse ale receptorilor adrenergici p(1) şi p(2) asupra apoptozei miocitelor cardiace: rolul unei proteine G sensibile la toxina pertussis. Circulation, 100(22), 2210-2212.

Fleckenstein, A., Janke, J., Doring, HJ, et al. (1974). Necroza fibrelor miocardice din cauza supraîncărcării intracelulare de Ca - un nou principiu în fiziopatologia cardiacă. Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab, 4, 563-580.

Danial, NN şi Korsmeyer, SJ (2004). Moartea celulară: puncte critice de control. Cell, 116(2), 205-219.

Nakayama, H., Chen, X., Baines, CP, et al. (2007). Ca2+- şi necroza cardiomiocitelor dependente de mitocondrii ca mediator primar al insuficienţei cardiace. J Clin Invest, 117(9), 2431-2444.

Baines, CP, Kaiser, RA, Purcell, NH, et al. (2005). Pierderea ciclofilinei D dezvăluie un rol critic pentru tranziţia permeabilităţii mitocondriale în moartea celulelor. Nature, 434(7033), 658-662.

Zhu, WZ, Wang, SQ, Chakir, K., şi colab. (2003). Legătura stimulării p1-adrenergice cu moartea apoptotică a celulelor cardiace prin activarea independentă de protein kinaza A a Ca2+/calmodulin kinazei II. J Clin Invest, 111(5), 617-625.

Yang, Y., Zhu, WZ, Joiner, ML, şi colab. (2006). Inhibarea calmodulin kinazei II protejează împotriva apoptozei celulelor miocardice in vivo. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291(6), H3065-H3075.

Zhang, R., Khoo, MS, Wu, Y., şi colab. (2005). Inhibarea calmodulin kinazei II protejează împotriva bolilor cardiace structurale. Nat Med, 11(4), 409-417.

Xiao, RP (2001). Semnalizarea p-adrenergică în inimă: cuplarea dual a receptorului p2-adrenergic la proteinele G(s) şi G(i). Sci STKE, 104, RE15.

Zhu, WZ, Zheng, M., Koch, WJ, şi colab. (2001). Modularea dublă a supravieţuirii celulare şi a morţii celulare prin semnalizarea p(2)-adrenergică în miocitele cardiace de şoarece adulţi. Proc Natl Acad Sci USA, 98(4), 1607-1612.

Daaka, Y., Luttrell, LM şi Lefkowitz, RJ (1997). Comutarea cuplării receptorului p1-adrenergic la diferite proteine G prin protein kinaza A. Nature, 390(6655), 88-91.

DeGeorge, BR, Jr., Gao, E., Boucher, M., şi colab. (2008). Inhibarea direcţionată a semnalizării cardiomiocitelor Gi creşte susceptibilitatea la moartea celulelor apoptotice ca răspuns la stresul ischemic. Circulation, 117(11), 1378-1387.

Mic, KM, Wagoner, LE, Levin, AM şi colab. (2002). Polimorfismele sinergice ale receptorilor adrenergici beta1 şi alfa2C şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med, 347(15), 1135-1142.

Liggett, SB, Mialet-Perez, J., Thaneemit-Chen, S., et al. (2006). Un polimorfism într-un motiv conservat al receptorului beta(1)-adrenergic modifică funcţia cardiacă şi răspunsul beta-blocant în insuficienţa cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA, 103(30), 11288-11293.

Koch, WJ, Rockman, HA, Samama, P., şi colab. (1995). Funcţia cardiacă la şoareci care supraexprimă kinaza receptorului p-adrenergic sau un inhibitor pARK. Science, 268(5215), 1350-1353.

Rockman, HA, Chien, KR, Choi, DJ şi colab. (1998). Exprimarea unui inhibitor al receptorului p-adrenergic kinazei 1 previne dezvoltarea insuficienţei miocardice la şoarecii ţintiţi de gene. Proc Natl Acad Sci USA, 95(12), 7000-7005.

Harding, VB, Jones, LR, Lefkowitz, RJ şi colab. (2001). Inhibarea cardiacă beta ARK1 prelungeşte supravieţuirea şi măreşte terapia beta-blocante într-un model de şoarece de insuficienţă cardiacă severă. Proc Natl Acad Sci USA, 98(10), 5809-5814.

Raake, PW, Vinge, LE, Gao, E., et al. (2008). Ablaţia receptorului kinazei 2 cuplate cu proteina G în miocitele cardiace înainte sau după infarctul miocardic previne insuficienţa cardiacă. Circ Res.

Lowes, BD, Gilbert, EM, Abraham, WT şi colab. (2002). Expresia genei miocardice în cardiomiopatia dilatată tratată cu agenţi p-blocante. N Engl J Med, 346(18), 1357-1365.

Noma, T., Lemaire, A., Naga Prasad, SV, et al. (2007). Transactivarea receptorului p1-adrenergic mediată de p-arrestină a EGFR conferă cardioprotecţie. J Clin Invest, 117(9), 2445-2458.

Wisler, JW, DeWire, SM, Whalen, EJ şi colab. (2007). Un mecanism unic de acţiune p-blocante: carvedilolul stimulează semnalizarea p-arrestininei. Proc Natl Acad Sci USA, 104(42), 16657-16662.

Liggett, SB, Cresci, S., Kelly, RJ, et al. (2008). Un polimorfism GRK5 care inhibă semnalizarea receptorului p-adrenergic este protector în insuficienţa cardiacă. Nat Med, 14(5), 510-517.

Barki-Harrington, L. şi Rockman, HA (2003). Sentirea stresului cardiac. Nat Med, 9(1), 19-20.

Laser, M., Willey, CD, Jiang, W., şi colab. (2000). Activarea integrinei şi formarea complexului focal în hipertrofia cardiacă. J Biol Chem, 275(45), 35624-35630.

Dimichele, LA, Doherty, JT, Rojas, M., et al. (2006). Deleţia kinazei de adeziune focală restricţionată de miocite atenuează hipertrofia indusă de supraîncărcare de presiune. Circ Res, 99(6), 636-645.

Clemente, CF, Tornatore, TF, Theizen, TH, et al. (2007). Direcţionarea kinazei de adeziune focală cu ARN interferent mic previne şi inversează hipertrofia cardiacă indusă de sarcină la şoareci. Circ Res, 101(12), 1339-1348.

Lu, H., Fedak, PW, Dai, X., şi colab. (2006). Expresia kinazei legate de integrină este crescută la hipertrofia cardiacă umană şi induce hipertrofie la şoarecii transgenici. Circulation, 114(21), 2271-2279.

Hannigan, GE, Coles, JG şi Dedhar, S. (2007). Kinaza legată de integrină în centrul contractilităţii, reparaţiei şi bolii cardiace. Circ Res, 100(10), 1408-1414.

Brancaccio, M., Fratta, L., Notte, A., et al. (2003). Melusina, o proteină care interacţionează cu integrina beta1 specifică muşchilor, este necesară pentru a preveni insuficienţa cardiacă ca răspuns la suprasolicitarea cronică a presiunii. Nat Med, 9(1), 68-75.

Zemlijic-Harpf, AE, Miller, JC, Henderson, SA, et al. (2007). Excizia specifică cardiacă-miocite a genei vinculinei perturbă joncţiunile celulare, provocând moarte subită sau cardiomiopatie dilatativă. Mol Cell Biol, 27(21), 7522-7537.

Ren, J., Avery, J., Zhao, H., şi colab. (2007). Deficienţa de integrină p3 favorizează hipertrofia şi inflamaţia cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 42(2), 367-377.

Knoll, R., Hoshijima, M., Hoffman, HM, şi colab. (2002). Maşinile cu senzori mecanici de întindere cardiacă implică un complex de disc Z care este defect într-un subset de cardiomiopatie dilatativă umană. Cell, 111(7), 943-955.

Granzier, HL şi Labeit, S. (2004). Proteina gigantică titina: un jucător major în mecanica miocardică, semnalizare şi boală. Circ Res, 94(3), 284-295.

Lammerding, J., Kamm, RD şi Lee, RT (2004). Mecanotransducţie în miocitele cardiace. Ann NY Acad Sci, 1015, 53-70.

Sadoshima, J., Xu, Y., Slayter, HS, et al. (1993). Eliberarea autocrină a angiotensinei II mediază hipertrofia indusă de întindere a miocitelor cardiace in vitro. Cell, 75(5), 977984.

Zou, Y., Akazawa, H., Qin, Y., şi colab. (2004). Stresul mecanic activează receptorul angiotensinei II de tip 1 fără implicarea angiotensinei II. Nat Cell Biol, 6(6), 499-506.

Kim, NN, Villarreal, FJ, Printz, MP şi colab. (1995). Efectele trofice ale angiotensinei II asupra miocitelor cardiace de şobolan neonatal sunt mediate de fibroblastele cardiace. Am J Physiol Endocrinol Metab, 269, E426-E437.

Woodcock, EA (2007). Rolurile adrenoceptorilor a1A- şi a1B în inimă: perspective din studiile asupra şoarecilor modificaţi genetic. Clin Exp Pharmacol Physiol, 34(9), 884-888.

O'Connell, TD, Ishizaka, S., Nakamura, A., et al. (2003). Receptorii alfa(1A/C)- şi alfa(1B)-adrenergici sunt necesari pentru hipertrofia cardiacă fiziologică la şoarecele cu dublu knockout. J Clin Invest, 111(11), 1783-1791.

O'Connell, TD, Swigart, PM, Rodrigo, MC şi colab. (2006). Receptorii a1-adrenergici previn un răspuns cardiac dezadaptativ la suprasolicitarea presiunii. J Clin Invest, 116(4), 1005-1015.

Huang, Y., Wright, CD, Merkwan, CL, et al. (2007). O cale de semnalizare a supraviețuirii kinazei a1A-adrenergic-extracelular în miocitele cardiace. Circulation, 115(6), 763-772.

Paradis, P., Dali-Youcef, N., Paradis, FW, et al. (2000). Supraexprimarea receptorului angiotensinei II de tip 1 în cardiomiocite induce hipertrofie şi remodelare cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 97(2), 931-936.

Harada, K., Sugaya, T., Murakami, K., et al. (1999). Şoarecii knockout pentru receptorul angiotensinei II de tip 1A prezintă o remodelare a ventriculului stâng mai puţin şi o supravieţuire îmbunătăţită după infarctul miocardic. Circulation, 100(20), 2093-2099.

Granger, CB, McMurray, JJ, Yusuf, S., şi colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolică redusă a ventriculului stâng, intoleranţi la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul alternativ CHARM. Lancet, 362(9386), 772-776.

Salazar, NC, Chen, J. şi Rockman, HA (2007). GPCR cardiace: semnalizarea GPCR în inimile sănătoase şi în deficienţă. Biochim Biophys Acta, 1768(4), 1006-1018.

Ito, H., Hirata, Y., Adachi, S., et al. (1993). Endotelina-1 este un factor autocrin/paracrin în mecanismele hipertrofiei induse de angiotensină II în cardiomiocitele de şobolan de cultură. J Clin Invest, 92(1), 398-403.

Ito, H., Hiroe, M., Hirata, Y., et al. (1994). Antagonistul receptorului de endotelină ETA blochează hipertrofia cardiacă provocată de suprasolicitarea hemodinamică. Circulation, 89(5), 2198-2203.

Kedzierski, RM, Grayburn, PA, Kisanuki, YY, et al. (2003). Şoarecii knockout al receptorului endotelinei A specifici cardiomiocitelor au funcţie cardiacă normală şi un răspuns hipertrofic nealterat la angiotensină II şi izoproterenol. Mol Cell Biol, 23(22), 82268232.

Dorn, GW, II, & Force, T. (2005). Protein kinaza cascadă în reglarea hipertrofiei cardiace. J Clin Invest, 115(3), 527-537.

Offermanns, S., Zhao, LP, Gohla, A., şi colab. (1998). Hipoplazia cardiomiocitelor embrionare şi defecte cranio-faciale la şoarecii mutanţi G alfa q/G alfa 11. EMBO J, 17(15), 4304-4312.

Adams, JW, Sakata, Y., Davis, MG şi colab. (1998). Semnalizare Galphaq îmbunătăţită: o cale comună mediază hipertrofia cardiacă şi insuficienţa cardiacă apoptotică. Proc Natl Acad Sci USA, 95(17), 10140-10145.

Sakata, Y., Hoit, BD, Liggett, SB, et al. (1998). Decompensarea hipertrofiei supraîncărcării presiunii la şoarecii care supraexprimă G alfa q. Circulation, 97(15), 1488-1495.

Akhter, SA, Luttrell, LM, Rockman, HA, et al. (1998). Direcţionarea interfeţei receptor-Gq pentru a inhiba hipertrofia miocardică a supraîncărcării presiunii in vivo. Science, 280(5363), 574-577.

Rogers, JH, Tamirisa, P., Kovacs, A., et al. (1999). RGS4 provoacă o mortalitate crescută şi o hipertrofie cardiacă redusă ca răspuns la suprasolicitarea presiunii. J Clin Invest, 104(5), 567-576.

Wettschureck, N., Rutten, H., Zywietz, A., şi colab. (2001). Absenţa supraîncărcării de presiune a indus hipertrofia miocardică după inactivarea condiţionată a Galphaq/Galpha11 în cardiomiocite. Nat Med, 7(11), 1236-1240.

Liggett, SB, Kelly, RJ, Parekh, RR şi colab. (2007). Un polimorfism funcţional al genei Galphaq (GNAQ) este asociat cu o mortalitate accelerată în insuficienţa cardiacă afro-americană. Hum Mol Genet, 16(22), 2740-2750.

Frey, UH, Lieb, W., Erdmann, J., şi colab. (2008). Caracterizarea promotorului GNAQ şi asocierea exprimării crescute a Gq cu hipertrofia cardiacă la om. Eur Heart J, 29(7), 888-897.

Kim, D., Jun, KS, Lee, SB şi colab. (1997). Izoenzimele fosfolipazei C se cuplează selectiv cu receptorii neurotransmiţători specifici. Nature, 389(6648), 290-293.

Li, Z., Jiang, H., Xie, W., şi colab. (2000). Rolurile PGC-^2 şi -p3 şi P13Ky în transducţia semnalului mediată de chimioatractant. Science, 287(5455), 1046-1049.

Wang, H., Oestreich, EA, Maekawa, N., şi colab. (2005). Fosfolipaza C epsilon modulează contracţia cardiacă dependentă de receptorul p-adrenergic şi inhibă hipertrofia cardiacă. Circ Res, 97(12), 1305-1313.

Dorn, GW, II, Tepe, NM, Wu, G., şi colab. (2000). Mecanisme de semnalizare afectată a receptorilor beta-adrenergici în hipertrofia cardiacă mediată de G(alfaq) şi disfuncţia ventriculară. Mol Pharmacol, 57(2), 278-287.

Bowling, N., Walsh, RA, Song, G. şi colab. (1999). Creşterea activităţii protein kinazei C şi a expresiei izoformelor sensibile la Ca2+ în inima umană în deficienţă. Circulation, 99(3), 384-391.

Braz, JC, Gregory, K., Pathak, A., et al. (2004). PKC-alfa reglează contractilitatea cardiacă şi înclinaţia către insuficienţă cardiacă. Nat Med, 10(3), 248-254.

Hahn, HS, Marreez, Y., Odley, A., şi colab. (2003). Protein kinaza Ca reglează negativ funcţia sistolică şi diastolică în hipertrofia patologică. Circ Res, 93(11), 1111-1119.

Hambleton, M., Hahn, H., Pleger, ST, şi colab. (2006). Inhibarea pe bază de terapie farmacologică şi genică a protein kinazei Ca/b îmbunătăţeşte contractilitatea cardiacă şi atenuează insuficienţa cardiacă. Circulation, 114(6), 574-582.

Wakasaki, H., Koya, D., Schoen, FJ, şi colab. (1997). Supraexprimarea ţintită a izoformei protein kinazei C beta2 în miocard determină cardiomiopatie. Proc Natl Acad Sci USA, 94(17), 9320-9325.

Roman, BB, Geenen, DL, Leitges, M., et al. (2001). PKC-beta nu este necesar pentru hipertrofia cardiacă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 280(5), H2264-H2270.

Chen, L., Hahn, H., Wu, G., şi colab. (2001). Acţiuni cardioprotectoare opuse şi efecte hipertrofice paralele ale PKC delta şi epsilon PKC.. Proc Natl Acad Sci USA, 98(20), 11114-11119.

Mochly-Rosen, D., Wu, G., Hahn, H., şi colab. (2000). Efectele cardiotrofice ale proteinei kinazei C epsilon: analiza prin modularea in vivo a translocaţiei PKCepsilon. Circ Res, 86(11), 1173-1179.

Wu, G., Toyokawa, T., Hahn, H., şi colab. (2000). Epsilon protein kinaza C în hipertrofia miocardică patologică. Analiza prin expresia transgenică combinată a modificatorilor de translocare şi Galphaq. J Biol Chem, 275(39), 29927-29930.

Harrison, BC, Kim, MS, van Rooij, E., şi colab. (2006). Reglarea semnalizării stresului cardiac de către protein kinaza D1. Mol Cell Biol, 26(10), 3875-3888.

Fielitz, J., Kim, MS, Shelton, JM, şi colab. (2008). Necesarul proteinei kinazei D1 pentru remodelarea cardiacă patologică. Proc Natl Acad Sci USA, 105(8), 3059-3063.

Clerk, A., Cullingford, TE, Fuller, SJ, et al. (2007). Căi de semnalizare care mediază expresia genei miocitelor cardiace în răspunsurile fiziologice şi la stres. J Cell Physiol, 212(2), 311-322.

Yamamoto, S., Yang, G., Zablocki, D., şi colab. (2003). Activarea Mst1 determină cardiomiopatie dilatată prin stimularea apoptozei fără hipertrofie compensatorie a miocitelor ventriculare. J Clin Invest, 111(10), 1463-1474.

Esposito, G., Prasad, SV, Rapacciuolo, A., et al. (2001). Supraexprimarea cardiacă a unui inhibitor G(q) blochează inducerea kinazei reglate de semnal extracelular şi a activităţii kinazei c-Jun NH(2)-terminale în suprasolicitarea presiunii in vivo. Circulation, 103(10), 1453-1458.

Sanna, B., Bueno, OF, Dai, YS, et al. (2005). Interacţiunile directe şi indirecte dintre calcineurină-NFAT şi căile de semnalizare ale kinazei 1/2 reglate de semnal extracelular MEK1 reglează expresia genei cardiace şi creşterea celulară. Mol Cell Biol, 25(3), 865-878.

Pages, G., Guerin, S., Grall, D., et al. (1999). Maturarea defectuoasă a timocitelor la şoarecii knockout p44 MAP kinaza (Erk 1). Science, 286(5443), 1374-1377.

Saba-El-Leil, MK, Vella, FD, Vernay, B., et al. (2003). O funcţie esenţială a proteinei kinazei Erk2 activată de mitogen în dezvoltarea trofoblastului de şoarece. EMBO Rep, 4(10), 964-968.

Nicol, RL, Frey, N., Pearson, G., şi colab. (2001). MEK5 activat induce asamblarea în serie a sarcomerelor şi hipertrofia cardiacă excentrică. EMBO J, 20(11), 2757-2767.

Wang, X., Merritt, AJ, Seyfried, J., şi colab. (2005). Ştergerea direcţionată a mek5 provoacă moartea embrionară timpurie şi defecte ale căii de supravieţuire a celulei kinazei 5/factor de amplificare a miocitelor 5 reglate de semnal extracelular. Mol Cell Biol, 25(1), 336-345.

Wang, Y. (2007). Protein kinaza activată de mitogeni în dezvoltarea inimii şi boli. Circulation, 116(12), 1413-1423.

Liang, Q., Bueno, OF, Wilkins, BJ şi colab. (2003). c-Jun kinazele N-terminale (JNK) antagonizează creşterea cardiacă prin interacţiunea cu semnalizarea calcineurină-NFAT. EMBO J, 22(19), 5079-5089.

Izumiya, Y., Kim, S., Izumi, Y., şi colab. (2003). Kinaza 1 de reglare a semnalului apoptozei joacă un rol esenţial în hipertrofia şi remodelarea cardiacă induse de angiotensină II. Circ Res, 93(9), 874-883.

Yamaguchi, O., Higuchi, Y., Hirotani, S., et al. (2003). Deleţia ţintită a kinazei 1 de reglare a semnalului apoptozei atenuează remodelarea ventriculară stângă. Proc Natl Acad Sci USA, 100(26), 15883-15888.

Balijepalli, RC, Foell, JD, Hall, DD şi colab. (2006). Localizarea canalelor cardiace de Ca (2+) de tip L la un complex de semnalizare macromoleculară caveolar este necesară pentru reglarea p(2)-adrenergică. Proc Natl Acad Sci USA, 103(19), 7500-7505.

Wu, X., Zhang, T., Bossuyt, J., şi colab. (2006). Semnalizarea Ca2+ perinucleară locală dependentă de InsP3 în cuplarea excitaţie-transcripţie a miocitelor cardiace. J Clin Invest, 116(3), 675-682.

Molkentin, JD, Lu, JR, Antos, CL, et al. (1998). O cale transcripţională dependentă de calcineurină pentru hipertrofia cardiacă. Cell, 93(2), 215-228.

Haq, S., Choukroun, G., Lim, H., şi colab. (2001). Activarea diferenţială a căilor de transducţie a semnalului în inimile umane cu hipertrofie faţă de insuficienţă cardiacă avansată. Circulation, 103(5), 670-677.

De Windt, LJ, Lim, HW, Taigen, T., şi colab. (2000). Hipertrofia mediată de calcineurină protejează cardiomiocitele de apoptoză in vitro şi in vivo: un model independent de apoptoză de insuficienţă cardiacă dilatată. Circ Res, 86(3), 255-263.

Dorn, GW, II şi Molkentin, JD (2004). Manipularea contractilităţii cardiace în insuficienţa cardiacă: date de la şoareci şi bărbaţi. Circulaţie, 109(2), 150-158.

Zou, Y., Hiroi, Y., Uozumi, H., et al. (2001). Calcineurina joacă un rol critic în dezvoltarea hipertrofiei cardiace induse de suprasolicitarea presiunii. Circulation, 104(1), 97-101.

Frey, N., Barrientos, T., Shelton, JM, et al. (2004). Şoarecii care nu au calsarcin-1 sunt sensibilizaţi la semnalizarea calcineurinei şi prezintă cardiomiopatie accelerată ca răspuns la stresul biomecanic patologic. Nat Med, 10(12), 1336-1343.

de la Pompa, JL, Timmerman, LA, Takimoto, H., et al. (1998). Rolul factorului de transcripţie NF-ATc în morfogeneza valvelor cardiace şi a septului. Nature, 392(6672),

186.

Chang, CP, Neilson, JR, Bayle, JH, şi colab. (2004). Un câmp de semnalizare NFAT miocardico-endocardică stă la baza morfogenezei valvei cardiace. Cell, 118(5), 649-663.

Bourajjaj, M., Armand, AS, da Costa Martins, PA, et al. (2008). NFATc2 este un mediator necesar al hipertrofiei cardiace şi insuficienţei cardiace dependente de calcineurină. J Biol Chem.

Wilkins, BJ, De Windt, LJ, Bueno, OF şi colab. (2002). Întreruperea ţintită a NFATc3, dar nu a NFATc4, dezvăluie un defect intrinsec în creşterea hipertrofică cardiacă mediată de calcineurină. Mol Cell Biol, 22(21), 7603-7613.

Rothermel, BA, Vega, RB şi Williams, RS (2003). Rolul proteinelor modulatoare care interacţionează cu calcineurina în semnalizarea calcineurinei. Trends Cardiovasc Med, 13(1), 15-21.

Yang, J., Rothermel, B., Vega, RB, şi colab. (2000). Semnale independente controlează expresia proteinelor inhibitoare de calcineurină MCIP1 şi MCIP2 în muşchii striaţi. Circ Res, 87(12), E61-E68.

van Rooij, E., Doevendans, PA, Crijns, HJ, et al. (2004). Supraexpresia MCIP1 suprimă remodelarea ventriculară stângă şi susţine funcţia cardiacă după infarctul miocardic. Circ Res, 94(3), e18-e26.

Vega, RB, Rothermel, BA, Weinheimer, CJ şi colab. (2003). Roluri duble ale proteinei modulatoare care interacţionează cu calcineurina 1 în hipertrofia cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 100(2), 669-674.

Sanna, B., Brandt, EB, Kaiser, RA, et al. (2006). Proteinele 1 şi 2 care interacţionează cu calcineurină modulatoare funcţionează ca facilitatori de calcineurină in vivo. Proc Natl Acad Sci USA, 103(19), 7327-7332.

Couchonnal, LF şi Anderson, ME (2008). Rolul calmodulin kinazei II în fiziologia şi boala miocardică. Fiziologie (Bethesda), 23, 151-159.

Passier, R., Zeng, H., Frey, N., şi colab. (2000). Semnalizarea CaM kinazei induce hipertrofia cardiacă şi activează factorul de transcripţie MEF2 in vivo. J Clin Invest, 105(10), 1395-1406.

Colomer, JM, Mao, L., Rockman, HA, et al. (2003). Supraîncărcarea de presiune reglează selectiv protein kinaza II dependentă de Ca2+/calmodulină in vivo. Mol Endocrinol, 17(2),

192.

Zhang, T., Johnson, EN, Gu, Y., şi colab. (2002). Izoforma nucleară dB specifică cardiacă a protein kinazei II dependente de Ca2+/calmodulină induce hipertrofie şi cardiomiopatie dilatată asociată cu creşterea activităţii proteinei fosfatazei 2A. J Biol Chem, 277(2), 1261-1267.

Maier, LS, Zhang, T., Chen, L., şi colab. (2003). Supraexpresia CaMKIIdeltaC transgenică modifică în mod unic manipularea miocitelor cardiace Ca2+: sarcină redusă de SR Ca2+ şi eliberare activată de SR Ca2+. Circ Res, 92(8), 904-911.

Backs, J., Song, K., Bezprozvannaya, S., şi colab. (2006). CaM kinaza Ii semnalează selectiv histon deacetilaza 4 în timpul hipertrofiei cardiomiocitelor. J Clin Invest, 116(7), 1853-1864.

Epstein, JA (2008). Favoare atrăgătoare pentru inimă. J Clin Invest, 118(3), 850-852.

Shikama, N., Lutz, W., Kretzschmar, R., şi colab. (2003). Funcţia esenţială a activităţii p300 acetiltransferazei în formarea inimii, plămânilor şi intestinului subţire. EMBO J, 22(19), 5175-5185.

Yanazume, T., Hasegawa, K., Morimoto, T., et al. (2003). P300 cardiac este implicat în creşterea miocitelor cu insuficienţă cardiacă decompensată. Mol Cell Biol, 23(10), 3593-3606.

Miyamoto, S., Kawamura, T., Morimoto, T., şi colab. (2006). Activitatea histon-acetiltransferazei p300 este necesară pentru promovarea remodelării ventriculului stâng după infarct miocardic la şoarecii adulţi in vivo. Circulation, 113(5), 679-690.

Li, HL, Liu, C., de Couto, G., et al. (2008). Curcumina previne şi inversează hipertrofia cardiacă murină. J Clin Invest, 118(3), 879-893.

Trivedi, CM, Luo, Y., Yin, Z., şi colab. (2007). Hdac2 reglează răspunsul hipertrofic cardiac prin modularea activităţii Gsk3 b. Nat Med, 13(3), 324-331.

Zhang, CL, McKinsey, TA, Chang, S., şi colab. (2002). Histone deacetilazele de clasa II acţionează ca represori sensibili la semnal ai hipertrofiei cardiace. Cell, 110(4), 479-488.

Chang, S., McKinsey, TA, Zhang, CL, et al. (2004). Histone deacetilazele 5 şi 9 guvernează capacitatea de răspuns a inimii la un subset de semnale de stres şi joacă roluri redundante în dezvoltarea inimii. Mol Cell Biol, 24(19), 8467-8476.

McKinsey, TA şi Olson, EN (2005). Către terapii transcripţionale pentru inima în deficienţă: ecrane chimice pentru modularea genelor. J Clin Invest, 115(3), 538-546.

Olson, EN, Backs, J. şi McKinsey, TA (2006). Controlul hipertrofiei şi insuficienţei cardiace prin acetilarea/deacetilarea histonelor. Novartis Found Symp, 274, 3-12.

Kim, Y., Phan, D., van Rooij, E., et al. (2008). Factorul de transcripţie MEF2D mediază remodelarea cardiacă dependentă de stres la şoareci. J Clin Invest, 118(1), 124-132.

Kook, H., Lepore, JJ, Gitler, AD, et al. (2003). Hipertrofia cardiacă şi represiunea transcripţională dependentă de histon deacetilază mediată de proteina homeodo-principală atipică Hop. J Clin Invest, 112(6), 863-871.

Kee, HJ, Sohn, IS, Nam, KI şi colab. (2006). Inhibarea deacetilării histonelor blochează hipertrofia cardiacă indusă de perfuzia de angiotensină II şi bandarea aortică. Circulation, 113(1), 51-59.

Hsu, CP, Odewale, I., Alcendor, RR, et al. (2008). Sirt1 protejează inima de îmbătrânire şi stres. J Biol Chem, 389(3), 221-231.

Alcendor, RR, Gao, S., Zhai, P., et al. (2007). Sirt1 reglează îmbătrânirea şi rezistenţa la stresul oxidativ din inimă. Circ Res, 100(10), 1512-1521.

Vega, RB, Harrison, BC, Meadows, E., et al. (2004). Protein kinazele C şi D mediază hipertrofia cardiacă dependentă de agonist prin exportul nuclear de histon deacetilază 5. Mol Cell Biol, 24(19), 8374-8385.

Song, K., Backs, J., McAnally, J., şi colab. (2006). Coactivatorul transcripţional CAMTA2 stimulează creşterea cardiacă opunându-se histon deacetilazelor de clasa II. Cell, 125(3), 453466.

Crackower, MA, Oudit, GY, Kozieradzki, I., et al. (2002). Reglarea contractilităţii miocardice şi a dimensiunii celulelor prin căi distincte de semnalizare PI3K-PTEN. Cell, 110(6), 737-749.

Patrucco, E., Notte, A., Barberis, L., et al. (2004). PI3Kgamma modulează răspunsul cardiac la suprasolicitarea cronică a presiunii prin efecte distincte dependente şi independente de kinază. Cell, 118(3), 375-387.

Wullschleger, S., Loewith, R., & Hall, MN (2006). Semnalizarea TOR în creştere şi metabolism. Cell, 124(3), 471-484.

McMullen, JR, Sherwood, MC, Tarnavski, O., et al. (2004). Inhibarea semnalizării mTOR cu rapamicina regresează hipertrofia cardiacă stabilită indusă de suprasolicitarea presiunii. Circulation, 109(24), 3050-3055.

Fingar, DC, Richardson, CJ, Tee, AR şi colab. (2004). mTOR controlează progresia ciclului celular prin efectorii săi de creştere celulară S6K1 şi 4E-BP1/factorul de iniţiere a translaţiei eucariote 4E. Mol Cell Biol, 24(1), 200-216.

McMullen, JR, Shioi, T., Zhang, L., et al. (2004). Deleţia S6 kinazelor ribozomale nu atenuează hipertrofia cardiacă indusă de 3-kinaza de receptor al factorului de creştere 1 patologic, fiziologic sau asemănător insulinei. Mol Cell Biol, 24(14), 6231-6240.

Michael, A., Haq, S., Chen, X., şi colab. (2004). Glicogen sintaza kinaza-3p reglează creşterea, homeostazia calciului şi funcţia diastolică a inimii. J Biol Chem, 279(20), 21383-21393.

Antos, CL, McKinsey, TA, Frey, N., et al. (2002). Glicogen sintaza-3 beta activat suprimă hipertrofia cardiacă in vivo. Proc Natl Acad Sci USA, 99(2), 907-912.

Mândru, CG (2004). Semnalizarea Ras, PI3-kinaza şi mTOR în hipertrofia cardiacă. Cardiovasc Res, 63(3), 403-413.

Zhai, P., Gao, S., Holle, E., şi colab. (2007). Glicogen sintaza kinaza-3a reduce creşterea cardiacă şi hipertrofia cardiacă indusă de suprasolicitarea presiunii prin inhibarea kinazelor reglate de semnal extracelular. J Biol Chem, 282(45), 33181-33191.

Hirotani, S., Zhai, P., Tomita, H., et al. (2007). Inhibarea glicogen sintazei kinazei 3p în timpul insuficienţei cardiace este protectoare. Circ Res, 101(11), 1164-1174.

Gordon, MD şi Nusse, R. (2006). Semnalizarea Wnt: căi multiple, receptori multipli şi factori de transcripţie multipli. J Biol Chem, 281(32), 22429-22433.

Sugden, PH, Fuller, SJ, Weiss, SC şi colab. (2008). Glicogen sintaza kinaza 3 (GSK3) în inimă: un punct de integrare în semnalizarea hipertrofică şi o ţintă terapeutică? O analiză critică. Br J Pharmacol, 153(suppl 1), S137-S153.

Zelarayan, L., Gehrke, C. şi Bergmann, MW (2007). Rolul p-cateninei în remodelarea cardiacă adultă. Cell Cycle, 6(17), 2120-2126.

Baurand, A., Zelarayan, L., Betney, R., et al. (2007). Reglarea în jos a p-cateninei este necesară pentru remodelarea cardiacă adaptivă. Circ Res, 100(9), 1353-1362.

Skurk, C., Izumiya, Y., Maatz, H., şi colab. (2005). Factorul de transcripţie FOXO3a reglează dimensiunea miocitelor cardiace în aval de semnalizarea AKT. J Biol Chem, 280(21), 2081420823.

Sandri, M., Sandri, C., Gilbert, A., et al. (2004). Factorii de transcripţie Foxo induc ubiquitin ligaza atrogin-1 legate de atrofie şi provoacă atrofia muşchilor scheletici. Cell, 117(3), 399-412.

Li, HH, Willis, MS, Lockyer, P., şi colab. (2007). Atrogin-1 inhibă hipertrofia cardiacă dependentă de Akt la şoareci prin coactivarea dependentă de ubiquitină a proteinelor Forkhead. J Clin Invest, 117(11), 3211-3223.

Li, HH, Kedar, V., Zhang, C., şi colab. (2004). Atrogin-1/atrofie musculară F-box inhibă hipertrofia cardiacă dependentă de calcineurină prin participarea la un complex SCF ubiquitin ligază. J Clin Invest, 114(8), 1058-1071.

Lemmens, K., Doggen, K. şi De Keulenaer, GW (2007). Rolul semnalizării neuregulin-1/ErbB în fiziologia şi boala cardiovasculară: implicaţii pentru terapia insuficienţei cardiace. Circulation, 116(8), 954-960.

Gschwind, A., Zwick, E., Prenzel, N., şi colab. (2001). Reţele de comunicare celulară: transactivarea receptorului factorului de creştere epidermic ca paradigmă pentru transmiterea semnalului interreceptor. Oncogene, 20(13), 1594-1600.

Lemmens, K., Segers, VF, Demolder, M., et al. (2006). Rolul semnalizării neuregulin-1/ErbB2 în dialogul endoteliu-cardiomiocite. J Biol Chem, 281(28), 19469-19477.

Rohrbach, S., Yan, X., Weinberg, EO, şi colab. (1999). Neuregulin în hipertrofia cardiacă la şobolani cu stenoză aortică. Expresia diferenţială a receptorilor erbB2 şi erbB4. Circulation, 100(4), 407-412.

Ozcelik, C., Erdmann, B., Pilz, B., şi colab. (2002). Mutaţia condiţionată a receptorului ErbB2 (HER2) din cardiomiocite duce la cardiomiopatie dilatată. Proc Natl Acad Sci USA, 99(13), 8880-8885.

Crone, SA, Zhao, YY, Fan, L., et al. (2002). ErbB2 este esenţială în prevenirea cardiomiopatiei dilatative. Nat Med, 8(5), 459-465.

Liu, X., Gu, X., Li, Z., şi colab. (2006). Activarea Neuregulin-1/erbB îmbunătăţeşte funcţia cardiacă şi supravieţuirea în modelele de cardiomiopatie ischemică, dilatativă şi virală. J Am Coll Cardiol, 48(7), 1438-1447.

Slamon, DJ, Leyland-Jones, B., Shak, S., et al. (2001). Utilizarea chimioterapiei plus un anticorp monoclonal împotriva HER2 pentru cancerul de sân metastatic care supraexprimă HER2. N Engl J Med, 344(11), 783-792.

Xiao, H. şi Zhang, YY (2008). Înţelegerea rolului transformării semnalizării factorului de creştere-p în inimă: prezentare generală a studiilor care utilizează modele genetice de şoarece. Clin Exp Pharmacol Physiol, 35(3), 335-341.

Nakajima, H., Nakajima, HO, Salcher, O., et al. (2000). Fibroza atrială, dar nu ventriculară la şoareci care exprimă o transgenă mutantă a factorului de creştere transformator-b(1) în inimă. Circ Res, 86(5), 571-579.

Schultz, JJ, Witt, SA, Glascock, BJ şi colab. (2002). TGF-p1 mediază creşterea hipertrofică a cardiomiocitelor indusă de angiotensina II. J Clin Invest, 109(6), 787-796.

Derynck, R. şi Zhang, YE (2003). Căi dependente de Smad şi independente de Smad în semnalizarea familiei TGF-p. Nature, 425(6958), 577-584.

Zhang, D., Gaussin, V., Taffet, GE, et al. (2000). TAK1 este activat în miocard după suprasolicitarea de presiune şi este suficient pentru a provoca insuficienţă cardiacă la şoarecii transgenici. Nat Med, 6(5), 556-563.

Wang, J., Xu, N., Feng, X., şi colab. (2005). Întreruperea ţintită a Smad4 în cardiomiocite are ca rezultat hipertrofie cardiacă şi insuficienţă cardiacă. Circ Res, 97(8), 821-828.

Xu, J., Kimball, TR, Lorenz, JN, et al. (2006). GDF15/MIC-1 funcţionează ca un factor protector şi antihipertrofic eliberat din miocard în asociere cu activarea proteinei SMAD. Circ Res, 98(3), 342-350.

Clerk, A. şi Sugden, PH (2006). Ras: stresul şi încordarea. J Mol Cell Cardiol, 41(4), 595-600.

Brown, JH, Del Re, DP şi Sussman, MA (2006). Sala faimei Rac şi Rho: un deceniu de hit-uri de semnalizare hipertrofică. Circ Res, 98(6), 730-742.

Sah, VP, Minamisawa, S., Tam, SP, şi colab. (1999). Supraexprimarea RhoA specifică cardiacă are ca rezultat disfuncţia ganglionului sinusal şi atrioventricular şi insuficienţa contractilă. J Clin Invest, 103(12), 1627-1634.

Kontaridis, MI, Yang, W., Bence, KK, et al. (2008). Deleţia Ptpn11 (Shp2) în cardiomiocite provoacă cardiomiopatie dilatată prin efectele asupra căilor de semnalizare a kinazei reglate de semnal extracelular/protein kinazei activate de mitogen şi RhoA. Circulaţie, 117, 1423-1435.

Zhang, YM, Bo, J., Taffet, GE, et al. (2006). Ştergerea direcţionată a ROCK1 protejează inima împotriva suprasolicitarii presiunii prin inhibarea fibrozei reactive. FASEB J, 20(7), 916-925.

Satoh, M., Ogita, H., Takeshita, K., et al. (2006). Cerinţa Rac1 în dezvoltarea hipertrofiei cardiace. Proc Natl Acad Sci USA, 103(19), 7432-7437.

Harris, IS, Zhang, S., Treskov, I., şi colab. (2004). Raf-1 kinaza este necesară pentru hipertrofia cardiacă şi supravieţuirea cardiomiocitelor ca răspuns la suprasolicitarea presiunii. Circulation, 110(6), 718-723.

Yamaguchi, O., Watanabe, T., Nishida, K., et al. (2004). Perturbarea specifică cardiacă a genei c-raf-1 induce disfuncţie cardiacă şi apoptoză. J Clin Invest, 114(7), 937-943.

Miyamoto, MI, del Monte, F., Schmidt, U., et al. (2000). Transferul de gene adenovirale al SERCA2a îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă la şobolanii cu bandă aortică în tranziţie la insuficienţa cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 97(2), 793-798.

Sack, DW, Cooper, G. şi Harrison, CE (1977). Rolul ionilor de Ca++ în miocardul hipertrofiat. Basic Res Cardiol, 72(2-3), 268-273.

Fowler, MB şi Bristow, MR (1985). Motivaţia medicamentelor blocante beta-adrenergice în cardiomiopatie. Am J Cardiol, 55(10), 120D-124D.

Gwathmey, JK, Copelas, L., MacKinnon, R., et al. (1987). Manipularea anormală a calciului intracelular în miocard de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. Circ Res, 61(1), 70-76.

Nagai, R., Zarain-Herzberg, A., Brandl, C., et al. (1989). Reglarea exprimării ARNm a Ca2+-ATPazei şi fosfolambanului miocardic ca răspuns la supraîncărcarea de presiune şi hormonul tiroidian. Proc Natl Acad Sci USA, 86(8), 2966-2970.

Levy, S., Sutton, G., Ng, PC, et al. (2007). Secvenţa genomului diploid a unui om individual. PLoS Biol, 5(10), e254.

Wheeler, DA, Srinivasan, M., Egholm, M., et al. (2008). Genomul complet al unui individ prin secvenţierea ADN-ului masiv paralelă. Nature, 452(7189), 872-876.



**Abrevieri utilizate în acest capitol**

CH 2

**Baza moleculară a insuficienţei cardiace**

**Abrevieri utilizate în acest capitol—continuare**

CH 2

**Baza moleculară a insuficienței cardiace**

CAPITOLUL 3

# Baza celulară pentru insuficienţa cardiacă

Kenneth B. Margulies şi Steven R. Houser

Insuficienţa cardiacă congestivă (ICC) este un sindrom caracterizat prin deteriorarea funcţiei pompei cardiace. Alterările progresive ale proceselor care reglează contractilitatea miocitelor unice ventriculare sunt considerate a fi contribuitorii importanţi la această degenerare a pompei (vezi capitolul 2). Acele descoperiri care ne-au îmbunătăţit înţelegerea electrofiziologiei anormale, cuplarea excitaţiei-contracţiei, manipularea Ca2+ şi proteinele contractile în legătură cu deteriorarea contractilităţii miocitelor ventriculare în inima care defectează sunt subiectul acestui capitol.

## CARACTERISTICA ELECTROMECANICA

## ANOMALITĂŢI ALE MIOCITĂRILOR DEFUSANTE

Prelungirea duratei potenţialului de acţiune, o capacitate de generare a forţei deprimate şi ratele de contracţie şi relaxare încetinite sunt schimbările funcţionale caracteristice ale inimii umane defectuoase. Anomaliile potenţialului de acţiune determină prelungirea electrocardiogramei de suprafaţă (sindromul QT lung dobândit),1 care face inima predispusă la aritmii şi contribuie la moarte subită.2 Anomaliile mecanice ale inimii în deficienţă contribuie la performanţa sa slabă a pompei şi îi limitează capacitatea de a creşte funcţia în timpul activităţilor zilnice de rutină.

Bazele celulare şi moleculare ale anomaliilor electromecanice CHF au fost studiate atât în ţesuturi şi celule umane, cât şi în modele animale de boli umane. Animalul poate fi chiar crescut, ceea ce ar ajuta inima să menţină funcţia pompei în faţa cerinţelor hemodinamice

crescute. Pe măsură ce injuria cardiacă devine mai severă, sunt induse ICC cu dilatarea VS (LV) şi deteriorarea performanţei pompei, muşchilor şi miocitelor. Factorii care precipită tranziţia de la miocitul compensat la cel deprimat şi funcţia de pompă sunt discutaţi mai târziu, la fel şi acele probleme care sunt încă nerezolvate şi merită un studiu suplimentar.

Funcţia cardiacă in vivo versus contractilitatea muşchilor şi miocitelor in vitro

În ICC, inima dilatată are o fracţie de ejecţie redusă şi ejectează sângele lent. Aceste tulburări sunt semne ale încărcării hemodinamice semnificativ crescute (stresul sistolic al peretelui). În aceste condiţii, inima care defectează se luptă să menţină tensiunea arterială şi debitul cardiac. Studiile clinice au documentat că stresul sistolic al peretelui este crescut în inima în deficienţă şi este un predictor puternic al severităţii insuficienţei cardiace. Acest parametru este, de asemenea, invers legat de rezultatul clinic.5-0 Aceste date clinice arată că miocitele care înconjoară ventriculul defectuos trebuie să dezvolte o forţă mare (stresul peretelui sistolic crescut patologic) pentru a produce ejecţie. Activarea persistentă a cascadelor de semnalizare simpatică şi renină-angiotensină este necesară pentru a susţine această funcţie contractilă.7,8 Este imperativ să se ţină seama de faptul că studiile in vitro efectuate cu muşchi sau miocite îndepărtate din inimi în deficienţă (modele umane sau animale) au fost efectuate în mare măsură în absenţa mediului inotrop alterat al inimii în deficienţă. După cum discutăm mai târziu, atunci când au fost studiate în aceste condiţii, mulţi cercetători au descoperit că proprietăţile contractile bazale ale inimii sunt deprimate.9,10 În mod colectiv, aceste studii arată că funcţia slabă de pompare a inimii care defectează rezultă din doi factori, condiţii de încărcare excesivă (stresul sistolic al peretelui) şi defecte inerente în contractilitatea miocitelor. Remedierea acestor anomalii structurale şi funcţionale a fost o provocare terapeutică majoră.

ICC are multe cauze diferite şi totuşi modificările caracteristicilor funcţionale ale muşchiului inimii sunt surprinzător

consistent. Încetinirea ratelor de contracţie şi relaxare şi prelungirea duratei potenţialului de acţiune au fost în mod constant primele modificări observate în stadiile incipiente ale CHF.11-12. Producţia de forţă redusă şi amploarea scurtării şi scăderi mai degrabă decât creşteri ale contractilităţii pe măsură ce ritmul cardiac creşte (relaţii pozitive versus negative forţă-frecvenţă) sunt observate în ICC mai avansate.13.

O constatare importantă a multor studii in vitro este că miocitele umane care nu eşuează şi care eşuează au caracteristici contractile asemănătoare la sarcini de lucru scăzute (viteze de stimulare lentă, Ca2+ scăzut în baie, absenţa stimulării catecolaminelor).13 Forţa dezvoltată de vârf (sau scurtarea) nu este semnificativ diferită în muşchii care nu eşuează faţă de cei care eşuează ale ventriculului stâng uman sau stimulaţi la frecvenţa mea <30/frecvenţa lentă. ratele de dezvoltare a forţei (muşchi) sau de scurtare (miocite) sunt doar puţin mai lente decât în mod normal la muşchii cu defecţiuni. Modificările frecvenţei cardiace, afluxul de Ca2+ sau expunerea la catecolamine scot în evidenţă diferenţe semnificative între

miocardul şi miocitele care nu suferă defecţiuni şi cele care se defectează. Creşterea ratei de stimulare în intervalul fiziologic determină creşterea contractilităţii în miocitele nedefectuoase (forţă-frecvenţă pozitivă), dar face ca contractilitatea să scadă (sau rămâne constantă) în miocitele HF (relaţie forţă-frecvenţă negativă). Prin urmare, la frecvenţa cardiacă fiziologică, contractilitatea inimii care defectează este deprimată.

Efectele de amplificare a contractilelor ale agoniştilor mari de [Ca2+] şi P-adrenergici sunt, de asemenea, reduse în mod semnificativ în miocitele care au eşuat. Dacă o alterare celulară şi moleculară contribuie la fenotipul contractil CHF, ea trebuie să contribuie la aceste modificări contractile prototipice.

CAUZE DEPENDENTE DE CALCIUL

DE DISFUNCŢIE ELECTROMECANICĂ ÎN INIMA DUPĂ

Morgan şi colegii săi au fost primii care au observat modificări ale tranzitoriului de Ca2+ al muşchiului ventricular uman defect. S-au observat modificări destul de consistente în manipularea Ca2+ în studiile care au folosit modelul de ICC pentru animale mari şi mici şi în muşchii şi miocite ale inimii umane, aşa cum a fost revizuit anterior în Houser şi colab.9,10.

După cum sa menţionat anterior, creşterea ratei de bătaie a miocitelor ventriculare umane normale determină o creştere a dimensiunii tranzitoriului de Ca2+ şi a forţei de contracţie (relaţie forţă-frecvenţă pozitivă). La miocitele cu hipertrofie uşoară până la moderată fără ICC, vârful de Ca2+ sistolic este normal în starea bazală şi devine deprimat doar atunci când sunt impuse condiţii care cresc încărcarea celulară cu Ca2+ (ritmuri mai rapide, băi mari [Ca2+] sau expunere la catecolamine). Pe măsură ce severitatea stimulului hipertrofic incitator creşte şi funcţia ventriculară începe să se schimbe, anomaliile tranzitorii şi contractile de Ca2+ se găsesc la rate progresiv mai lente de stimulare şi în baia normală [Ca2+]. Când ICC este severă, cum ar fi în stadiul terminal al insuficienţei cardiace umane, vârful de Ca2+ sistolic şi forţa (sau scurtarea) sunt ambele aproape de normal doar la rate de stimulare foarte lente. Pe măsură ce frecvenţa bătăilor este crescută, fie nu există nicio modificare, fie o scădere a vârfului de Ca2+ sistolic şi a forţei de contracţie (relaţie negativă de frecvenţă a forţei) în inima în deficienţă.15,16 În plus, pe măsură ce CHF progresează, există o creştere asociată a Ca2+ diastolic cu creşterea frecvenţei cardiace. Modificările în manipularea Ca2+ sunt, de asemenea, probabil implicate în mod critic în aritmii,7,17 tulburări metabolice şi activarea căilor de moarte celulară18-21 şi hipertrofie22 care se dezvoltă în acest timp. Această ipoteză este susţinută puternic şi de studiile pe modele animale care arată că trecerea de la hipertrofia compensată la ICC coincide cu momentul în care miocitele îşi pierd pentru prima dată capacitatea de a menţine în mod normal nivelurile fiziologice de Ca2+ sistolic şi diastolic.23

Bazele celulare şi moleculare ale homeostazei modificate de Ca2+ a miocitelor cardiace care nu au fost studiate au fost studiate în detaliu. Studiile efectuate în ultimul deceniu arată că schimbările în abundenţa şi starea de reglare (fosforilare, nitrozilare etc.) a proteinelor

critice de reglare a Ca2+ sunt în mare parte responsabile pentru reglarea anormală a Ca2+.24

În miocitele normale, tranzitoriul Ca2+ sistolic (creşterea [Ca2+] citosolic) determină viteza şi magnitudinea contracţiei. Tranzitoriul de Ca2+ este derivat din două surse: influxul de Ca2+ prin canalele de Ca2+ de tip L şi eliberarea de Ca2+ din reticulul sarcoplasmatic (SR). Canalele de Ca2+ de tip L din tubii transversali sunt activate în timpul porţiunii timpurii a potenţialului de acţiune cardiacă. Ca2+ intră în miocite prin aceste canale şi se acumulează în spaţii de limitare a difuziei între tubii T şi SR joncţională. Ca2+ în acest spaţiu se leagă de faţa citoplasmatică a canalului de eliberare a Ca2+ (receptorul de rianodină, RyR), determinând deschiderea acestuia. Ca2+ se deplasează apoi din SR în citoplasmă. În mod colectiv, aceste procese cresc Ca2+ citoplasmatic şi activează contracţia. Tranzitoriul Ca2+ se termină atunci când canalele de intrare şi eliberare a Ca2+ se închid şi efluxul de Ca2+ (schimb Na/Ca2+) şi recaptarea SR de către ATPaza SR Ca2+ (SERCA2) restabileşte condiţiile de echilibru. Amplitudinea şi durata tranzitoriului de Ca2+ este reglată pentru a modula rata, magnitudinea şi durata contracţiei. Eliberarea SR Ca2+ este indusă şi gradată de influxul de Ca2+ prin canalele de Ca2+ de tip L.25 Mărimea eliberării SR Ca2+ este determinată şi de cantitatea de Ca2+ stocată în SR.26,27 Modificări ale abundenţei sau activităţii (prin fosforilare anormală) a oricăruia sau a tuturor acestor proteine Ca2+ în eşecul inimii. (Figura 3-1). Cele mai multe studii arată că cantitatea de Ca2+ eliberată din SR a miocitelor umane (şi majoritatea modelelor animale) eşuate este mai mică decât în mod normal şi că această diferenţă este accentuată la frecvenţa cardiacă rapidă27,28. Bazele moleculare ale tranzitoriului anormal de Ca2+ sunt discutate în continuare.

Canal Ca2+ de tip L

Canalul Ca2+ de tip L se deschide atunci când potenţialul de membrană se depolarizează în timpul creşterii potenţialului de acţiune cardiacă. Influxul ulterior de Ca2+ (ICaL) contribuie la faza de platou a potenţialului de acţiune, creşte direct [Ca2+] citoplasmatic şi induce eliberarea SR Ca2+29 (vezi Figura 3-1). Influxul de Ca2+ prin intermediul curentului de Ca2+ de tip L este, de asemenea, o sursă importantă de Ca2+ pentru a menţine şi modifica cantitatea de Ca2+ stocată în SR.30 Reducerea numărului acestor canale de Ca2+, localizarea anormală sau activitatea anormală ar putea explica multe aspecte ale homeostaziei perturbate de Ca2+ în ICC. Densitatea redusă de Ica.L31, inactivarea lentă32 şi reglarea P-adrenergică redusă33 au fost raportate toate pe modelele animale, dar aceste modificări nu au fost observate în mod constant la miocite umane care nu au suferit34. densitatea canalului de Ca2+ de tip L este redusă în miocitele umane eşuate, dar curentul de Ca2+ este menţinut prin fosforilarea crescută a canalelor mediată de PKA, care le măreşte activitatea.36 Deoarece canalele sunt în mare parte fosforilate în starea bazală, agoniştii simpatici au avut o capacitate mică de a creşte curentul în continuare. Prin urmare, efectele adrenergice tocite asupra contractilităţii miocitelor sunt susceptibile de a implica un eşec de a creşte afluxul de Ca2+ şi de a creşte încărcarea SR Ca2+. Aceste idei sunt susţinute de experimente de

**FIGURA 3-1 Panoul superior ilustrează diferenţele în forma de undă a potenţialului de acţiune (AP) şi a Ca2+ [Ca2+]j liber citosol între miocitele ventriculare umane normale (N) şi care nu (CHF). Panourile inferioare descriu potenţialele modificări subcelulare ale ICC care provoacă [Ca2+] anormale; tranzitorii. Nivelul de gri reprezintă [Ca2+];. În diastolă [Ca2+]; este similară în miocitele N şi CHF. Cu toate acestea, încărcarea SR Ca2+ (reprezentată de nivelul de albastru din SR) este mai mică în miocitul eşuat. De asemenea, reţineţi diferenţa în densitatea şi locaţia proteinelor reglatoare Ca2+ în miocitele N faţă de CHF. Vârful sistolic [Ca2+]; în timpul fazei timpurii de platou AP este mai scăzută decât în mod normal în miocitul eşuat, deoarece eliberarea SR Ca2+ este mai mică şi efluxul de Ca2+ prin modul înainte NCX este mai mare decât în mod normal. Eliberarea SR Ca2+ este, de asemenea, redusă în miocitul eşuat din cauza cuplării EC defectuoase. În timpul fazei târzii a platoului AP [Ca2+]; este mai mare decât în mod normal în miocitul eşuat, deoarece durata prelungită a AP promovează NCX în modul invers (influx de Ca2+), iar absorbţia SR este mai lentă decât în mod normal. Repolarizarea potenţialului de membrană este necesară pentru recuperarea completă a Ca2+ diastolic în miocitele defectuoase. Consultaţi textul pentru discuţii suplimentare.**

altele în care probabilitatea deschisă a canalelor unice de Ca2+ de la miocite ventriculare umane eşuate s-a dovedit a fi crescută, în concordanţă cu fosforilarea crescută.37 Este, de asemenea, important de reţinut faptul că majoritatea studiilor de ICaL în miocite defectuoase au fost efectuate la rate lente de stimulare unde diferenţele în proprietăţile de inactivare nu ar avea un impact asupra homeostaziei Ca2+. Un studiu a arătat că ICa L scade mai mult în eşec decât în miocitele normale atunci când frecvenţa de bătaie este crescută.38 Aceste rezultate sugerează, de asemenea, că reducerea legată de rata a ICaL poate fi o componentă importantă a reglajului perturbat dependent de frecvenţă a contractilităţii în CHF.

Întrebările importante cu privire la ICaL în insuficienţa cardiacă care încă trebuie rezolvate includ (1) dacă reglarea mediată de CaMKII a canalelor de Ca2+ este sau nu modificată în CHF uman, (2) dacă restabilirea influxului de Ca2+ în CHF îmbunătăţeşte funcţia pompei sau induce moartea celulelor prin promovarea supraîncărcării SR Ca2+ şi disfuncţia exacerbată a pompei, (3) dacă canalele de tipul L2+ sunt ţinte adecvate ale joncţiunii de tip L. T-tubuli unde are loc cuplarea EC şi (4) dacă modificările afluxului de Ca2+ sunt implicate în semnalizarea hipertrofică anormală şi remodelarea structurală.

Anomaliile în eliberarea declanşată de Ca2+ din SR pot contribui la defecte de contractilitate şi aritmii în insuficienţa cardiacă. Influxul de Ca2+ prin canalul Ca2+ de tip L în timpul porţiunilor timpurii ale potenţialului de acţiune este acum cunoscut a fi declanşatorul exclusiv pentru eliberarea de Ca2+ din SR prin activarea canalului de eliberare de Ca2+ (receptorul de rianodină, RyR). „câştig").40 Această semnalizare defectuoasă poate fi

salvată în miocitele hipertrofiate, dar fără eşec, prin expunerea la |3-agonişti. Aceste studii susţin ideea că dimensiunea redusă a tranzitoriului de Ca2+ în miocitele de şobolan eşuate rezultă dintr-o scădere a eliberării fracţionale de SR Ca2+, mai degrabă decât dintr-o reducere a încărcării SR Ca2+, aşa cum s-a observat în miocitele ventriculare umane eşuate. eliberarea declanşată de Ca2+ din SR este redusă în miocitele umane defectuoase, deoarece rezervele de Ca2+ SR sunt epuizate mai degrabă decât pentru că cuplarea EC este deranjată.43 În plus, un defect fix în „câştig" de cuplare EC nu explică în mod adecvat faptul că tranzitorii de Ca2+ sunt similari în normal şi miocitele umane care defectează devin diferite atunci când frecvenţa cardiacă creşte semnificativ doar la ritmul lent creşte semnificativ. O scădere dependentă de frecvenţă a ICaL şi o încărcare redusă de SR Ca2+ contribuie mai probabil la reducerea asociată a eliberării de SR Ca2+ în miocitele umane deficiente la frecvenţa cardiacă relevantă fiziologic.38

Pieske şi colab.28 au arătat că relaţia forţă-frecvenţă aplatizată (sau negativă) a miocitelor ventriculare umane defectuoase rezultă din faptul că încărcarea SR Ca2+ nu creşte în mod normal odată cu rata de stimulare.26 Aceşti autori sugerează că eliberarea SR Ca2+ scade la rate mai mari de stimulare în miocardul eşuat, deoarece creşterea mai mică decât cea normală a refracţiei dependente de frecvenţa SREC2+ nu poate compensa. Aceste descoperiri sugerează că încărcarea anormală a SR Ca2+ şi modificările eficacităţii ICa L ca declanşator al eliberării SR Ca sunt implicate central în contractilitatea scăzută a miocitelor umane eşuate.28 De la publicarea acestui studiu, o serie de altele au arătat că scăderea încărcării SR Ca2+ este o caracteristică centrală a manipulării perturbate de Ca2+ în CHF.10'24.

Receptorul de Rianodină

Deschiderea RyR indusă de Ca2+ permite ca Ca2+ să fie eliberat din SR cu fiecare bătaie a inimii. Laboratorul Marks a fost pionier în ideea că funcţia anormală a RyR este implicată în dereglarea Ca2+ în insuficienţa cardiacă umană.44 Acest laborator a publicat pe larg ideea că hiperfosforilarea RyR mediată de PKA la serina 2808 creşte deschiderea canalului indusă de Ca2+, inducând astfel ceea ce a fost numit scurgere SR Ca2+. Ideea că RyR se comportă anormal în ICC şi poate produce o scurgere diastolică de SR Ca2+ a fost studiată pe larg de un număr de grupuri.45-47 În timp ce majoritatea nu au putut confirma un rol exclusiv pentru fosforilarea mediată de PKA,48 majoritatea au arătat disfuncţia RyR în ICC şi o serie de studii au furnizat dovezi noi ale fosforilării CaMKII. Serina 2814 este critică pentru disfuncţia RyR.49 Probleme importante nerezolvate sunt factorii precisi care cauzează disfuncţia RyR în ICC, rolul specific al acestor modificări funcţionale RyR în anomaliile contractile şi rolul dereglării RyR în aritmii.

Reticulul Sarcoplasmatic

Dimensiunea mică şi rata de dezintegrare lentă a tranzitoriului de Ca2+ în inima în deficienţă este probabil să implice transportul încetinit de Ca2+ de către SERCA2. Această idee a fost examinată în numeroase studii. ARNm, proteina şi funcţia SERCA (în preparatele veziculare) au fost măsurate în multe modele de hipertrofie şi insuficienţă şi în probe de

ţesut din inimi umane care suferă de defecţiuni (Tabelul 3-1). Cele mai multe dintre aceste studii au arătat că ARNm-ul şi/sau proteina SERCA sunt reduse în inima umană în stadiu terminal. Cu toate acestea, puţinele studii care nu au reuşit să observe abundenţa redusă a proteinei SERCA sau ratele de absorbţie a Ca2+ în inimile umane defectuoase50-51 sugerează că tulburările observate în mod obişnuit în manipularea Ca2+ celulară în miocitele umane nu sunt întotdeauna cauzate de o reducere a abundenţei proteinei SERCA. În acest sens, activitatea proteinei SERCA este inhibată de o proteină asociată, fosfolamban (PLN). Când PLN este fosforilat (în primul rând prin căi mediate de PKA), se disociază de SERCA şi inhibarea asociată este eliberată. Creşterile stoichiometriei PLN/SERCA sau fosforilarea redusă a PLN ar putea provoca ambele transport deranjant al SR Ca2+ fără a implica o modificare a abundenţei SERCA. Există susţinere în literatură pentru ambele posibilităţi.52 Acestea sunt aspecte importante în lumina studiilor in vitro care arată că contractilitatea miocitelor umane care eşuează este îmbunătăţită atunci când expresia SERCA este crescută şi că insuficienţa cardiacă la şoarecii transgenici (MLP-/-) poate fi prevenită prin eliminarea expresiei PLN şi prin urmare creşterea funcţiei SERCA.40 Aceste rezultate pot fi o ţintă importantă în SERCA. Cele mai multe studii au descoperit că rata de absorbţie a SR Ca2+ este încetinită în insuficienţa cardiacă şi acest lucru poate duce la creşterea Ca2+ diastolică (disfuncţie diastolică) şi la reducerea stocării SR Ca2+ (performanţă sistolică redusă). Prin urmare, îmbunătăţirea absorbţiei SR Ca2+ ar putea normaliza anomaliile anormale ale Ca2+ diastolice şi sistolice. Un studiu clinic în curs de desfăşurare53 în care expresia SERCA2 este crescută în inima în deficienţă prin terapia genică ar trebui să testeze direct această idee.

Ideea că funcţia SR deprimată şi stocarea redusă a SR Ca2+ este legată de decompensarea cardiacă este susţinută de studiile pe animale care arată că creşterea expresiei SERCA (cu tehnici de infecţie adenovirală) îmbunătăţeşte funcţia inimilor de şobolan hipertrofiate sau senescente54,55 şi probabil întârzie apariţia ICC (vezi capitolul 50). Această ipoteză este susţinută şi de observaţiile recente la şoarecii MLP-/- modificaţi genetic care dezvoltă CHF.4 Când aceşti şoareci sunt încrucişaţi fie cu şoarecele knockout fosfolamban (PLN-/-), fie cu un şoarece p-ARK-CT, în care reglarea descendentă a semnalizării P-adrenergice este eliminată, fenotipul CHF nu se dezvoltă în timpul normal PLB-5-7. Inimile de şoarece P-ARK-CT şi inimile de şobolan infectate cu SERCA îşi provoacă efectele fiziologice prin intermediul diferitelor proteine de reglare a Ca2+. Cu toate acestea, toate au o funcţie SR îmbunătăţită şi o contractilitate îmbunătăţită ca caracteristici fenotipice comune. Aceste studii sugerează că o incapacitate a SR de a lua



ridicarea şi depozitarea Ca2+ este un factor critic în inducerea şi progresia insuficienţei cardiace.

Fosfolamban

PLN este o proteină SR care se asociază cu SERCA51 şi inhibă rata de transport a Ca2+. Fosforilarea PLN fie de către protein kinaza A la serină 10, fie de la protein kinaza dependentă de Ca2+-calmodulină la treonina 1758 determină disocierea PLN de SERCA şi efectul său inhibitor este îndepărtat. Transportul îmbunătăţit al SR Ca2+ creşte rata de dezintegrare a tranzitoriului Ca2+ şi cantitatea de Ca2+ stocată în SR. Aceste efecte sunt implicate central în creşterea funcţiei cardiace necesare pentru a susţine exerciţiile aerobe şi alte activităţi fiziologice

care necesită o creştere a debitului cardiac. Modificările fie ale abundenţei PLN23, fie ale stoichiometriei PLN/SERCA,59 au redus fosforilarea bazală a PLN60, fie o capacitate redusă de semnalizare p-adrenergică de a fosforila PLN61 ar putea contribui toate la absorbţia lentă de Ca2+ şi la reducerea încărcăturii SR Ca2+ în CHF. În studiile la şoarece, eliminarea PLN, care va creşte absorbţia SR Ca2+, previne apariţia CHF la şoarecele MLP-/-56 şi în alte modele CHF de şoarece. Aceste studii sugerează că eliminarea efectelor inhibitoare PLN asupra SERCA previne şi ar putea chiar inversa efectele contractile CHF. Cu toate acestea, observaţiile recente la oameni cu mutaţii PLN care reduc efectele inhibitoare ale PLN asupra SERCA sugerează că la om aceste modificări provoacă disfuncţie cardiacă şi moarte prematură.62 Prin urmare, în prezent se pare că PLN este o ţintă terapeutică mai bună a insuficienţei cardiace la şoareci decât la om. Lucrările viitoare vor trebui să exploreze de ce eliminarea efectului inhibitor al PLN asupra SERCA induce efecte fundamental diferite asupra inimii animalelor mari şi mici.

Schimbătorul de sodiu-calciu

În condiţii normale, Ca2+ intră în miocite din spaţiul extracelular pe un gradient electrochimic mare, îndreptat spre interior. La potenţialul normal de repaus de -80 mV şi cu concentraţii normale de Na+ intracelular există suficientă energie în gradientul electrochimic Na+ pentru a elimina Ca2+ din celulă prin NCX (numit NCX în mod direct). Acest transport activ indirect, care utilizează energie, este mecanismul principal pentru efluxul de Ca2+ în miocitele cardiace.10 Când potenţialul membranei este depolarizat şi/sau Na intracelular creşte, energia din gradientul electrochimic de Ca2+ poate fi suficientă pentru a produce intrarea de Ca2+ cuplată la efluxul de Na+ prin NCX în mod invers. miocite cardiace bolnave.

Creşterile abundenţei şi activităţii NCX în CHF sunt asociate cu homeostazia modificată a Ca2+.64 Unii au sugerat că creşterea activităţii NCX în CHF este o compensare pentru reducerea asociată a funcţiei SERCA.65 Acest lucru pare puţin probabil în miocitele de la mamifere mari (cum ar fi oamenii), deoarece eliberarea şi recaptarea SR Ca2+ au loc în timp ce potenţialul de depolarizare a membrană este depolarizat şi depolarizat. reduce şi poate chiar elimina activitatea NCX în modul înainte.66 Prin urmare, este puţin probabil ca NCX şi SERCA în modul înainte să funcţioneze în mod concertat pentru a scădea Ca2+ citosolic în

miocitele umane. La mamiferele mici, cum ar fi şobolanii şi şoarecii, NCX în modul înainte şi SERCA funcţionează împreună pentru a produce dezintegrarea tranzitoriului Ca2+, deoarece durata AP la aceste specii este mult mai scurtă decât cea a tranzitoriului Ca2+. supra-exprimat.68 Aceste diferenţe fundamentale în mecanismele normale de transport al Ca2+ la mamiferele mari şi mici subliniază că extrapolarea descoperirii de la o specie la alta trebuie făcută cu prudenţă.

Studiile noastre asupra miocitelor umane arată că intrarea crescută a Ca2+ prin activitatea NCX în modul invers contribuie la manipularea anormală a Ca2+ în miocitele ventriculare umane eşuate. SR (Figura 3-2). Aceste rezultate arată că abundenţa crescută de NCX în CHF uman contribuie de fapt la dezintegrarea lentă a tranzitoriului Ca2+ prin adăugarea de Ca2+ la citoplasma în vrac în timpul sistolei. Datele noastre sugerează că homeostazia Ca2+ este anormală în

scara contractila.

CHF din cauza unei schimbări în balanţa activităţii SERCA şi NCX (o scădere a capacităţilor de transport SERCA/NCX). Această ipoteză prezice că modificările fie ale abundenţei, fie ale activităţii oricăruia dintre aceşti doi transportatori de Ca2+ ar duce la dezechilibre în homeostazia Ca2+. Aceste idei sunt susţinute de faptul că scăderea abundenţei SERCA/NCX este asociată cu o încărcare redusă de SR Ca2+, o dezintegrare lentă a tranzitoriului de Ca2+ şi o relaţie negativă forţă-frecvenţă în inima umană defectă. Transportul SERCA şi NCX ar produce, de asemenea, o descărcare persistentă a depozitelor de SR Ca2+ care ar reduce şi mai mult nivelul de vârf al activatorului Ca2+ (Figura 3-3). Nivelurile mai scăzute rezultate de Ca2+ sistolic, cuplate cu durata prelungită AP a miocitelor care eşuează, ar promova activitatea NCX în modul invers în fazele târzii ale platoului AP.25 Aceste modificări încetinesc dezintegrarea tranzitoriului de Ca2+ şi produc Ca2+ citosolic crescut în timpul fazelor terminale ale AP, contribuind astfel la diasfuncţionalitatea. Ipoteza noastră „balanţului activităţii" prezice că pot exista multe cauze pentru reglarea disfuncţională a Ca2+ în CHF (vezi Figura 3-3) şi că vor exista mai multe ţinte farmacologice şi moleculare unice care pot preveni sau salva aceste defecte. Studiul clinic în curs cu SERCA253 ar trebui să ofere o perspectivă asupra acestor probleme. Noi studii pe modele animale mari de CHF uman în care activităţile relative ale NCX şi SERCA sunt manipulate ar oferi, de asemenea, noi perspective importante.

Metabolismul perturbat al Ca2+ poate să nu se datoreze unei schimbări în abundenţa proteinelor reglatoare Ca2+

Studiile rezumate anterior susţin ideea că manipularea anormală a Ca2+ este un jucător central în deteriorarea progresivă a funcţiei miocitelor în ICC. Cu toate acestea, ideea că o schimbare a abundenţei unei proteine de reglare specifice Ca2+ cauzează metabolismul perturbat al Ca2+ al CHF nu este bine susţinută de literatură. Există mai mult sprijin pentru ideea că se modifică interacţiunea proteinelor reglatoare Ca2+

care lucrează împreună pentru a produce şi modula dimensiunea şi forma tranzitoriului de Ca2+ provoacă manipularea disfuncţională a Ca2+ a miocitelor umane defectuoase. Studiile recente arată în mod clar că schimbările în fosforilarea sau alte modificări nerecunoscute ale proteinelor care manipulează Ca2+, mai degrabă decât dintr-o simplă modificare a abundenţei proteinelor, sunt cauze probabile ale contractilităţii deranjante.70 Studiile viitoare cu abordări proteomice (şi altele) ar trebui să ofere noi perspective asupra acestor probleme.

Este Ca2+ dereglat cauza sau efectul insuficienţei cardiace?

Manipularea Ca2+ este anormală în inima în deficienţă şi severitatea tulburărilor creşte odată cu severitatea ICC. Pe măsură ce insuficienţa cardiacă progresează şi inima se dilată, stresul peretelui sistolic creşte şi, la rândul său, creşte cererea de activitate contractilă în miocit. Este tocirea generalizată a manipulării Ca2+ în ICC un răspuns reactiv la miocite care ajută la reducerea supraîncărcării cu Ca2+ şi activarea asociată a semnalizării morţii celulare sau sunt aceste modificări primare pentru progresia sindromului? Sistemele model pentru a aborda multe dintre aceste probleme au fost dezvoltate recent şi ar trebui să ne ofere perspective noi în viitor.

Modificările în manipularea miocitelor Ca2+ sunt implicate în mod central în caracteristicile disfuncţionale ale inimii în deficienţă. Abundenţa, fosforilarea şi localizarea aproape tuturor proteinelor importante de manipulare a Ca2+ contribuie la aceste defecte. Nicio moleculă nu este responsabilă în mod unic. O întrebare majoră fără răspuns este dacă restabilirea manipulării normale a Ca2+ în contextul mediului CHF va fi benefică sau va spori progresia CHF prin inducerea morţii miocitelor din supraîncărcare cu Ca2+ sau provoca moartea subită prin aritmii ventriculare letale.

ROLUL PROTEINELOR CONTRACTILE ÎN REGLAREA PERFORMANŢEI CARDIACE

În plus faţă de anomaliile în ciclul calciului miocitelor, modificările dinamicii miofilamentului cardiac pot contribui la reducerea funcţiei pompei cardiace în cazul hipertrofiei cardiace patologice şi al insuficienţei cardiace. În consecinţă, restul acestui capitol va evidenţia implicarea proteinelor contractile şi a moleculelor înrudite ca determinanţi-cheie ai contractilităţii miocitelor şi anomaliile observate în miocitele în deficienţă. După o prezentare generală a caracteristicilor de bază ale arhitecturii sarcomerice, dinamica punţilor încrucişaţi actină-miozină şi

modularea dependentă de lungime a performanţei contractile, vom lua în considerare câteva proteine sarcomerice care au apărut ca regulatori importanţi funcţional ai contractilităţii miocitelor normale şi anormale. În acest context, vom elucida modul în care mutaţiile care apar în mod natural, manipulările transgenice şi modificările asociate bolii la proteinele sarcomice continuă să dezvăluie importanţa lor fiziologică şi patofiziologică.

Aceste discuţii vor evidenţia modurile în care reglarea post-translaţională a activităţii miofilamentului prin fosforilarea proteinelor cheie a apărut din ce în ce mai mult ca un regulator critic al performanţei cardiace în contextul insultelor cardiace acute şi cronice. Acolo unde există dovezi, vor fi evidenţiate defectele observate în inimile umane dăunătoare.

În acelaşi timp, trebuie să recunoaştem că fiziologia proteinelor contractile nu poate fi complet disociată de homeostazia Ca2+ celulară. În mod specific, tranzitoriul de Ca2+ citosol care declanşează ciclul încrucişat actină-miozină este evenimentul fundamental al scurtării celulare. Astfel, procesele celulare care reglează forma potenţialului de acţiune, cuplarea excitaţie-contracţie şi dimensiunea şi forma tranzitoriului de Ca2+ rezultat, aşa cum s-a discutat anterior, influenţează în mod clar răspunsurile la nivelul proteinelor contractile. În schimb, deoarece proteinele contractile în sine sunt de departe cel mai mare tampon de Ca2+ din miocitul cardiac, modificările sensibilităţii (afinităţii) efective la calciu a proteinelor contractile afectează inevitabil forma tranzitoriului de calciu şi fluxurile ionice care afectează potenţialul de acţiune. În cele din urmă, aşa cum este ilustrat de mutaţiile proteinei sarcomere, defectele proteinelor contractile declanşează adesea hipertrofia cardiacă şi anomaliile asociate acesteia în electrofiziologia cardiacă, ciclul calciului şi reglarea neuroumorală.

Structura şi funcţia normală a proteinelor contractile

Un mare corp de cercetare a ajutat la elucidarea dinamicii moleculare complicate şi cu adevărat rafinate care contribuie la schimbările conformaţionale şi biochimice care produc în cele din urmă ciclism încrucişat actină-miozină. Deşi spaţiul nu permite o revizuire detaliată a acestor dinamici moleculare, care sunt revizuite în altă parte,71 o înţelegere a anomaliilor observate în inimile în deficienţă necesită o privire de ansamblu asupra moleculelor majore care constituie şi reglează proteinele contractile miocitelor şi interacţiunile lor în circumstanţe normale.

În fiecare sarcomer, există două elemente contractile majore: filamentul gros, constând în principal din miozină şi proteinele asociate, şi filamentul subţire care conţine actină, tropomiozină şi complexul de troponină, aşa cum este ilustrat în Figura 3-4. Filamentul gros care iese din linia M constă din miozină, titină şi proteina C de legare a miozinei (MyBP-C), iar miozina constă din proteinele constitutive lanţ greu de miozină (MHC), lanţ uşor esenţial (ELC sau MLC-1) şi lanţ uşor reglator (RLC sau MLC-2). Secţiunea transversală hexagonală a filamentului gros este ideală pentru interacţiunea sa cu şase filamente subţiri învecinate. Actina filamentoasă (F-actina) se formează prin polimerizarea monomerilor de actină. Două catene de tropomiozină (Tm) şi complexul de troponină reglează împreună afinitatea actinei F pentru capetele de miozină care determină cursa de putere pentru scurtarea sarcomerului. Actomiozin ATPaza este enzima cheie care conduce ciclicul încrucişat şi această enzimă este reglată de complexul troponin. Complexul de troponine, la rândul său, este un heterotrimer compus din următorii produşi genetici distincti: troponina C (TnC), receptorul Ca2+; troponina I (TnI), un inhibitor al interacţiunii actină-miozină care trece între legarea strânsă de actină şi legarea strânsă de TnC legat de Ca2+; şi troponina T (TnT)

o componentă de legare a tropomiozinei. Poziţia tropomiozinei, aşa cum este reglată de TnT, este în cele din urmă determinantul major al interacţiunii între punte actină-miozină. În sistolă, legarea crescută a Ca2+ la TnC duce la modificări conformaţionale, inclusiv o mişcare a tropomiozinei departe de şanţul F-actină către o locaţie mai periferică care expune locul de legare a miozinei şi permite formarea punţilor încrucişate. În timpul diastolei, scăderea Ca2+ citosolic inversează modificările conformaţionale ale sistolei, ducând la reduceri marcate şi la o slăbire a punţilor încrucişate actină-miozină.71

După cum se arată în Figura 3-5, relaţia normală dintre concentraţia de Ca2+ şi forţa generată prin interacţiunea punţilor transversale este sigmoidală. Panta relativ abruptă din mijlocul acestei relaţii reflectă natura cooperantă a interacţiunilor dintre punţile transversale ataşate şi legarea noilor filamente subţiri a punţilor transversale. Chiar şi în absenţa calciului, o astfel de legare cooperantă poate fi demonstrată in vitro între filamentele subţiri reconstituite şi regiunea globulară a miozinei.72 Panta maximă a relaţiei de forţă Ca2+- este adesea denumită coeficient Hill. Schimbările în cooperativitatea dinamicii podurilor transversale sunt reflectate de o modificare a coeficientului Hill. Studii recente au demonstrat că motivele din regiunea C-terminală a

MyBP-C

proteina M

**o JqOoc 1**

kr;

**.O'Topqo.**

I doqOOC

**: ; ; ; ;**

**8bo8bâebe8e^ggggn KŞ**

**FIGURA 3-4 Diagrama proteinelor sarcomerice miocitelor. MyBP-C, proteina C de legare a miocitelor; Tn-C, troponina C; TnI, troponina I; Tn-T, Troponin T. (Cu amabilitatea Granzier H.)**

Titin

I-banda

MyBP-C

Capete de miozină

Titin

Filament gros |

Banda A

a-actinină

Tropomiozina

Actină

Filament subțire

Tn-T

**FIGURA 3-5 Relaţia tipică forţă-calciu într-un preparat izolat de bandă musculară cardiacă. Linia punctată reprezintă o scădere a sensibilităţii miofilamentului [Ca2+]j astfel încât [Ca2+] mai mare; sunt necesare niveluri pentru a atinge o tensiune echivalentă.**

cTnl joacă un rol central în reglarea negativă a cooperativității, astfel încât fie mutațiile naturale, fie ștergerile intenționate în această regiune induc creșteri în legarea cooperativă între capul miozinei și filamentul subțire.73 Scăderile sensibilității miofilamentului la calciu sunt reflectate printr-o deplasare la dreapta, în timp ce creșterile sensibilității la calciu sunt reflectate de o schimbare la stânga. Principalii modulatori ai sensibilității miofilamentului la calciu sunt lungimea sarcomerului și stările de fosforilare ale proteinelor sarcomerice cheie. Interacțiunile actină-miozină sunt reglementate în continuare de alte proteine contractile, cum ar fi lanțurile ușoare de miozină și proteina C de legare a miozinei, în plus față de titina, proteina elastică mare, așa cum va fi discutat mai târziu. Atât pentru complexul de troponină, cât și pentru aceste alte proteine asociate sarcomerului, dovezile crescânde indică faptul că echilibrul fosforilării mediate de kinază și defosforilării mediate de fosfatază reprezintă factorul major care reglează sensibilitatea miofilamentului la calciu în sănătate și boală. Mai mult decât atât, modelele recent revizuite ale limitărilor spațiale din rețeaua sarcomerului indică faptul că interacțiunea dintre miozină și actină în condiții fiziologice bazale este limitată la doar o punte încrucișată pentru fiecare șapte molecule de actină.74 În consecință, modularea răspunsurilor miofilamentului peste condițiile bazale reprezintă o sursă de rezervă contractilă disponibilă pentru a satisface creșterile hemodinamice.

Dependența de lungime a contractilității

Mușchiul cardiac normal prezintă performanțe contractile crescute pe măsură ce lungimea sarcomerului de preîncărcare sau de repaus este crescută. Acest fenomen, denumit adesea dependența de lungime a contractilității cardiace, stă la baza relației Frank-Starling și reprezintă unul dintre cele mai importante mecanisme fiziologice care reglează funcția pompei cardiace in vivo. Studiile timpurii în mușchiul cardiac al mamiferelor au demonstrat că modificările lungimii mușchilor modulează atât sensibilitatea tranzitorie la calciu intracelular75, cât și a miofilamentului Ca2+.76 În timp ce aceste observații inițiale au fost confirmate în mod repetat, mecanismele care stau la baza dependenței de lungime a sensibilității la calciu au fost controversate. Un mecanism propus este că numărul de punți transversale care interacționează este legat de gradul de suprapunere a filamentelor groase și subțiri. Cu toate acestea, creșterile mari ale forței observate cu modificări relativ mici ale lungimii sugerează că alte mecanisme sunt mai importante din punct de vedere cantitativ.77 O considerație geometrică legată este că scăderea distanței laterale dintre filamentele subțiri și cele groase în timpul prelungirii celulelor conduc la interacțiuni îmbunătățite încrucișate și îmbunătățiri ale performanței contractile. Cu toate acestea, studiile lui Konhilas și colab. indică faptul că modificările distanței laterale dintre miofilamente pot fi disociate de modificările în vigoare dependente de lungime.78 Alte studii au susținut un rol potențial al titinei, proteina elastică gigantică din fiecare sarcomer în transformarea tensiunii pasive modificate în modificări ale sensibilității la Ca2+. proteină de legare a miozinei; totuși, sensibilitatea crescută la Ca2+ la momentul inițial poate explica efectul redus asupra lungimii crescute a sarcomerului la acestea la animalele ablate cu MBP.80 Cel mai recent, studiile au sugerat că regiunea inhibitorie a TnI care include locul de fosforilare PKC (Thr-144) este esențială pentru determinarea gradului de creștere dependentă de lungime cu un loc de contractare cardiac care înlocuiește acest site de

contractare. în TnI scheletal lent) elimină în mod eficient dependenţa de lungimea miofilamentului.81 Împreună, aceste descoperiri sugerează că căile de semnalizare care implică troponina, proteina de legare a miozinei şi actina, mai degrabă decât relaţiile simple spaţiale dintre actină şi miozină, au o influenţă predominantă asupra mărimii generării de forţă crescută ca răspuns la creşterea lungimii sarcomerului.

Spre deosebire de defectele creşterilor dependente de frecvenţă ale contractilităţii şi răspunsurilor adrenergice caracteristice inimii în deficienţă, dependenţa de lungime a contractilităţii şi mecanismul Frank-Starling sunt relativ intacte în inima în deficienţă. Dincolo de modelele animale care susţin această afirmaţie, mai multe studii au folosit inimile umane cu eşec sever, disponibile prin transplant cardiac, pentru a examina dependenţa de lungime a contracţiei. Mai exact, în studiile care au folosit atât inimi intacte, cât şi benzi izolate de muşchi cardiac, Holubarsch şi colab. au observat o dependenţă intactă de preîncărcare a contractilităţii în inimile umane în deficienţă obţinută la momentul transplantului cardiac.82 Aceşti investigatori şi alţii au demonstrat în continuare modificări dependente de lungime ale sensibilităţii la calciu în inimile umane cu defecţiuni severe. Bilanţul acestui capitol va descrie înţelegerea actuală a modalităţilor în care modificările proteinelor sarcomerice contribuie la patofiziologia insuficienţei cardiace. La nivel general, mutaţiile proteinei sarcomerice, comutatoarele de izoforme şi modificările post-translaţionale au apărut fiecare ca factori relevanţi funcţional şi importanţi clinic care pot cauza şi/sau contribui la anomalii contractile observate în inimile care suferă de defecţiuni. Deşi fiecare dintre aceste mecanisme fiziopatologice va fi discutat separat, este aproape sigur că interacţiunile dintre aceste mecanisme pot apărea şi apar în inimile bolnave. Într-adevăr, în mijlocul unor noi revelaţii substanţiale despre mecanismele fiziopatologice semnificative din punct de vedere funcţional, definirea contribuţiilor relative ale multiplelor adaptări patologice simultane reprezintă o provocare de investigaţie descurajantă.

INSUFICIENTIA CARDIACA DATORITA MUTATIILOR PROTEINELOR SARCOMERICE

S-a demonstrat că un număr tot mai mare de mutaţii rare produc cardiomiopatii ereditare. După cum s-a discutat în capitolul 27, elucidarea unei cauze genetice este cea mai frecventă pentru cardiomiopatiile hipertrofice cu peste 450 de mutaţii ereditare diferite identificate ca capabile să inducă creşteri ale grosimii peretelui în absenţa unei încărcări hemodinamice crescute.83 Interesant, majoritatea acestor mutaţii implică o singură nucleotidă în regiunea codificatoare a unei variabile cardiace miosomale şi autosomice dominante cu proteină autocomómica dominantă şi sarcină. penetranta. O cauză genetică primară a fost, de asemenea, dedusă, şi uneori identificată, în cazurile de displazie aritmogenă a ventriculului drept şi cardiomiopatie de necompactare VS. Chiar şi în cardiomiopatiile dilatate cu morfologii mai puţin distincte, analizele recente sugerează că mai mult de 30% din cazuri sunt cauzate direct de mutaţii ale unei singure gene; acestea sunt adesea legate de funcţia citoscheletică sau metabolică, cu mai puţin de 20% legate de mutaţiile proteinei sarcomere.84 Mutaţiile proteinelor sarcomere identificate până în prezent în miocardul uman sunt enumerate în Tabelul 3-2. O observaţie interesantă din această listă este că

**TABELUL 3—2 Mutaţii ale proteinei sarcomere asociate cu cardiomiopatia ereditară**

Mutaţii asociate cu o cardiomiopatie hipertrofică familială85

Troponina I cardiacă (cTnl)

troponina T cardiacă (cTnT)

Troponina C cardiacă (cTnC)

Lanţ greu de Ş-miozină cardiacă

Lanţ greu de a-miozină cardiacă

Lanţ uşor de miozină esenţială

Lanţ uşor de reglare a miozinei

**a-tropomiozina**

Titin

Actină

**Mutaţii asociate cu o cardiomiopatie dilatată familială84.146**

troponina T cardiacă (cTnT)

Troponina I cardiacă (cTnI)

Lanţ greu de Ş-miozină cardiacă

Proteina C care leagă miozina cardiacă (cMBP-C) a-tropomiozina

Actină

fenotipul morfologic şi funcţional al inimii cu mutaţii distincte care implică diferite proteine sarcomice poate fi destul de asemănător. De exemplu, defectele care implică cel puţin 11 proteine sarcomrice diferite pot produce o cardiomiopatie hipertrofică primară la om.85 Dimpotrivă, mutaţiile punctuale alternative într-o singură proteină sarcomerică, cum ar fi TnT, pot fi asociate cu caracteristici fenotipice foarte diferite, în funcţie de locaţia exactă a mutaţiei.84 De exemplu, troponina T cardiacă, mutaţiile troponinei T şi trobinosina pot fi observate fie cu cardiomiopatii hipertrofice, fie cu cardiomiopatii dilatate. Aşa cum va fi discutat pentru proteinele sarcomerice specifice, capacitatea de a crea un model animal analog al mutaţiilor care produc cardiomiopatii genetice umane a împuternicit din ce în ce mai mult investigaţiile care definesc modul în care anumite domenii de proteine sarcomere reglează contractilitatea miocitelor. În mod analog, mutageneza direcţionată pe situs în modelele animale experimentale permite, de asemenea, perspective asupra rolului secvenţelor de codificare specifice care nu au fost încă asociate cu mutaţii spontane.

Corpul de cunoştinţe compus din astfel de studii observaţionale şi experimentale atente creşte rapid şi permite deja câteva generalizări interesante şi importante despre cardiomiopatiile ereditare. De exemplu, există un efect de dozare a genei pentru mutaţiile proteinei sarcomerice, astfel încât manifestările fenotipice pot fi corelate cu magnitudinea expresiei genelor patologice. În cele din urmă, este clar că întregul impact morfologic şi funcţional al unei anumite mutaţii alelice este în mod clar rezultatul adaptărilor secundare la mutaţia iniţială.84 De exemplu, o mutaţie specifică care afectează sensibilitatea miofilamentului Ca2+ poate declanşa o hipertrofie concentrică compensatorie şi poate fi asociată cu o anomalie diastolică primară, în timp ce o altă mutaţie care afectează transmisia de forţă transversală poate fi manifestată ca o diciclomie cardiopatie încrucişată. fenotip cu disfuncţie sistolică. Aceste adaptări secundare stereotipe la mutaţiile sarcomerice explică probabil de ce există relativ puţine fenotipuri distincte asociate cu o mare varietate de mutaţii ale unei singure gene.

SARCOMERIC PROTEIN ISOFORM SWITCH-uri ÎN INIMILE DUPLICATE

Independent de abundenţa totală sau relativă a proteinelor miofibrilare în inimile umane în deficienţă, mai multe studii au raportat, de asemenea, modificări ale izoformelor de proteine contractile, dintre care unele sunt analoge cu schimbările izoformei observate la modelele animale de insuficienţă cardiacă. De exemplu, inimile normale de şobolan adulţi exprimă aproape în întregime izoforma a-a lanţului greu de miozină (a-MHC), în timp ce şobolanii cu hipotiroidism experimental sau insuficienţă cardiacă dezvoltă o conversie aproape completă la p-MHC.80 În inimile umane în deficienţă, mai multe studii au raportat schimbări calitativ similare, dar cantitativ mai mici, cu o scădere a expresiei a-MHC la valoarea normală de la 15% la 5% la valori normale. Alte studii care utilizează animale cu hipotiroidism experimental şi constructe in vitro au demonstrat că astfel de schimbări relativ mici ale abundenţei a-MHC pot fi semnificative funcţional, cu o expresie mai mare a a-MHC permiţând o contracţie mai rapidă.88 Folosind o abordare similară, Metzger şi colab. au arătat, de asemenea, că creşterea |3-MHC a fost asociată cu o scădere a sensibilităţii la calciu din punct de vedere al 3-MHC. studii recente au demonstrat că un miARN foarte conservat (miR-208) codificat de un intron al unei gene a lanţului greu al miozinei (MHC) joacă un rol esenţial în reglarea echilibrului hipotiroidismului experimental a- şi |3-MHC şi supraîncărcării de presiune. suprasolicitare, dar a dezvoltat defecte dependente de vârstă în structura sarcomerului şi performanţa cardiacă. Aceste studii demonstrează un rol semnificativ funcţional pentru un miARN specific cardiac în coordonarea elegantă a expresiei proteinei contractile în inimile normale şi stresate şi sugerează, de asemenea, că comutarea patologică a izoformei a-la p-MHC ar putea avea un rol adaptativ în stabilirea supraîncărcării hemodinamice susţinute.

Schimbări analoge la izoformele fetale în timpul insuficienţei cardiace au fost observate şi pentru alte proteine contractile. De exemplu, a-actina musculară netedă este exprimată în mod normal în timpul miogenezei cardiace, dar este absentă în inima normală a mamiferelor adulte care exprimă doar izoformele de actină scheletică şi cardiacă. Cu toate acestea, în timpul hipertrofiei cardiace declanşate de supraîncărcarea de presiune la

şobolani sau cardiomiopatia dilatată la om, a-actina musculară netedă este reexprimată în inimă.91 Expresie patologică similară a unei izoforme atriale a lanţului uşor esenţial al miozinei cardiace (cMLC-1) a fost raportată în inimile umane care suferă de insuficienţă cardiacă cu boală cardiacă congenitală.92 miocardul pacienţilor cu tetralogia Fallot a fost corelat pozitiv cu viteza de scurtare la o varietate de postîncărcări diferite.92 Investigatorii din laboratorul Morano au observat, de asemenea, o corelaţie similară între conţinutul MLC atrial miocardic şi măsurile in vitro şi in vivo ale contractilităţii la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică. Expresia ventriculară „patologică" a expresiei MLC-1 atriale asociată cu rate mai rapide de contracţie, sugerând că unele comutatoare de izoforme în inimile care nu pot fi adaptative. Mai recent, au fost observate comutatoare de izoforme de dezvoltare pentru titina, filamentul elastic mare care joacă un rol proeminent în reglarea tensiunii pasive a miocitelor. În inima în curs de dezvoltare, în miocitele cardiace predomină izoforma de titină (N2BA) mai lungă şi mai conformă.94 După naştere, are loc o tranziţie către o reprezentare mai mare a izoformei N2B mai rigide, care în cele din urmă devine izoforma dominantă în ventriculul stâng. În situaţia insuficienţei cardiace sistolice avansate cu o fracţie de ejecţie sever redusă, există o creştere relativă a izoformei N2BA asociată cu complianţa miofibrilară crescută.95 Pe de altă parte, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie conservată, uneori numită insuficienţă cardiacă diastolică, a fost raportat un raport mai mic N2BA:N2B în asociere cu o creştere relativă a rigidităţii, 93-0. În ciuda acestor rezultate convingătoare, este o provocare pentru interpretarea semnificaţiei funcţionale generale a izoformei

schimbările în miocardul uman derivă din faptul că deplasările izoforme multiple apar de obicei concomitent în aceeaşi pregătire musculară.

## REGLARE DEPENDENTĂ DE FOSFORILARE A PROTEINELOR SARCOMERICE

Unele dintre cele mai importante şi dinamice moduri în care funcţia proteinei sarcomice este reglată în inimile normale şi în deficienţă sunt prin modificări post-translaţionale. În special, a fost din ce în ce mai evident că reglarea funcţiei proteinelor contractile şi a interacţiunilor prin starea de fosforilare a mai multor molecule cheie este la fel de importantă ca şi reglarea dinamicii ciclării Ca2+ în reglarea contractilităţii. Într-adevăr, reglarea coordonată atât a ciclului Ca2+, cât şi a sensibilităţii la Ca2+ este o caracteristică definitorie a semnalizării fiziologice, în timp ce distorsiunile în ambele procese conspiră pentru a produce defectele caracteristice observate în miocitele din inimile bolnave. O complicaţie suplimentară a situaţiei este faptul că mai multe căi de semnalizare şi kinaze diferite sunt implicate în fosforilarea proteinelor sarcomrice şi cel puţin două dintre aceste proteine (cTnI şi titina) sunt fosforilate prin mai mult de o kinază. Tabelul 3-3 rezumă înţelegerea actuală a tipurilor şi efectelor funcţionale ale fosforilării proteinei sarcomice în inimile normale şi modificările observate în inimile de mamifere care nu suferă.

## TITIN ISOFORM COMUTARE

1,8 2,0 2,2 2,4

Lungimea sarcomerului (pm)

**FIGURA 3-6 Impactul funcţional al comutării izoformei titinei. Sunt prezentate relaţii exemplificative sarcomer pasiv lungime-tensiune ale miofibrilelor cardiace. SHF, insuficienta cardiaca sistolica; DHF, insuficienţă cardiacă diastolică; DCM, cardiomiopatie dilatată. (De la Kruger M, Linke WA. Semnalizarea mecanică pe bază de titin în miocardul normal şi în deficienţă. J Mol Cell Cardiol 2009;46:490-498.)**

Fosforilarea mediată de PKA

Performanţa contractilă miocardică este sporită atunci când receptorii P-adrenergici sunt stimulaţi de catecolamine, rezultând activarea proteinei kinazei A (PKA) şi fosforilarea mediată de PKA a mai multor proteine miocitelor. În mod specific, combinată cu fosforilarea canalului de calciu de tip L, a receptorului de rianodină şi a fosfolambanului, fosforilarea mediată de PKA a proteinelor miofibrilare cheie permite inotropia şi relaxarea mai rapidă necesare pentru obţinerea unui volum crescut şi a frecvenţei cardiace mai rapide necesare în timpul stresului fiziologic. Este bine stabilit că fosforilarea dependentă de PKA a trei molecule, TnI cardiac, proteina C de legare a miozinei şi titina, poate afecta sensibilitatea miofilamentului la calciu, dinamica punţilor încrucişate, rigiditatea pasivă şi performanţa contractilă generală.

În circumstanţe normale, stimularea adrenergică crescută duce la scăderea sensibilităţii miofibrilare la calciu prin fosforilarea dependentă de PKA a cTnI şi cMBP-C.80'97 Stimularea dependentă de PKA a cTnI implică fosforilarea a două resturi de serină în regiunea N-terminală a TnI cardiacă, care scade afinitatea TnI cardiacă982+snC. Stimularea dependentă de PKA a cMBP-C implică fosforilarea a trei reziduuri de serină separate, rezultând o interacţiune mai mare între filamentul gros şi actină şi generarea de forţă îmbunătăţită.99 Fosforilarea dependentă de PKA a cMBP-C accelerează, de asemenea, cinetica punţii încrucişate actină-miozină şi creşte performanţa miocardică in vivo şi contractă atât in vitro, cât şi in vivo. efectul net al fosforilării cTnI şi cMBP-C prin PKA este o capacitate crescută de generare a forţei şi o putere absolută crescută, reflectând probabil un efect predominant al cMBP-C asupra ciclului crossbridge.101-102.

Recunoscând că sindromul insuficienţei cardiace este caracterizat de creşteri cronice ale stimulării adrenergice cardiace (vezi capitolul 10), mai multe grupuri au examinat starea de reglare mediată de PKA a funcţiei miofibrilare în inimile umane insuficienţe şi modelele animale de insuficienţă cardiacă. În ciuda efectului potenţial al fosforilării crescute a cTnI de a scădea sensibilitatea la Ca2+, a fost raportată o mai mare sensibilitate miofibrilară la Ca2+ în inimile de şoarece, şobolan, câine, porc şi uman care nu au eşuat, comparativ cu martorii care nu eşuează,103 aşa cum se arată în Figura 3-7. În fiecare dintre aceste modele, a existat

un răspuns intact sau îmbunătăţit la stimularea directă (independentă de receptor) PKA in vitro şi un nivel scăzut de fosforilare in vivo a cTnI în ciuda tonusului adrenergic ambiental crescut, sugerând decuplarea cascadei de stimulare adrenergică. În comparaţiile între specii, este de remarcat în special faptul că cel mai mare grad de sensibilitate sporită la Ca2+ şi decuplare a fost observat în miocardul uman defectuos, modelele de rozătoare de insuficienţă cardiacă tinzând să subestimeze substanţial defectele. Aceste

diferenţele ar putea reflecta intervalul dinamic relativ mic al răspunsurilor adrenergice la rozătoare,103 sau faptul că ţesutul uman defectuos este obţinut de obicei din inimi profund bolnave în momentul transplantului cardiac. Completând aceste descoperiri, câţiva cercetători au demonstrat o fosforilare iniţială redusă a cTnI şi cMBP-C în inimile umane defectuoase, în comparaţie cu controalele care nu au eşec.103-104.

Fosforilarea mediată de PKC

Analog cu fosforilarea dependentă de PKA implicată cu stimularea adrenergică, este bine stabilit că multe dintre acţiunile celulare ale peptidelor vasoactive precum angiotensina II şi endotelina sunt mediate prin procese de semnalizare dependente de PKC. Gwathmey şi Hajjar au demonstrat că fosforilarea dependentă de PKC poate modula relaţia Ca2+/forţă atât în miocardul uman, cât şi în eşec.105 Mai exact, aceşti cercetători au observat că esterul de forbol reduce dezvoltarea forţei de vârf şi panta relaţiei Ca2+/forţă, în concordanţă cu reducerile sensibilităţii mediate de PKC în Ca2+. Aceste constatări au fost completate de studii care demonstrează că fosforilarea ambelor cTnI şi/sau cTnT prin stimularea directă PKC determină inhibarea activităţii Mg ATPazei.106 Mai mult, studiile care utilizează mutanţi transgenici lipsiţi de situsuri pentru fosforilarea mediată de PKC a troponinelor au definit rolurile relative ale acestor molecule reglatoare. În acest mod, Noland şi colab. au demonstrat că fosforilarea cTnI cardiacă la Ser-43/Ser-45 este responsabilă pentru scăderile mediate de PKC ale sensibilităţii Ca2+, în timp ce fosforilarea cTnI la Ser-23/Ser-24 este responsabilă pentru reglarea actomiozin MgATPazei. desensibilizarea miofilamentului indusă de fosforilarea mediată de PKC a cTnI.108 Alte studii demonstrează că situsul de fosforilare Thr-206 de pe cTnT este capabil să reducă forţa maximă saturată de Ca2+, sensibilitatea miofilamentului Ca2+ şi rata de ciclizare a punţilor încrucişate.109.

Studii recente indică faptul că fosforilarea crescută dependentă de PKC a proteinelor ţintă a miofilamentului contribuie la contractilitatea alterată în inimile care suferă de defecţiuni. De exemplu, Noguchi şi colab. au legat fosforilarea PKC a filamentelor subţiri de la inimile umane defectuoase la scăderea dezvoltării forţei maxime în ciuda vitezei de scurtare crescute.110 În miocite cardiace izolate din inimile umane, van der Velden şi colab. au raportat o scădere mediată de PKC a sensibilităţii Ca(2+) cu efecte minime asupra dezvoltării forţei de vârf cu antecedente PKAC1. activare, aceste studii au demonstrat că fosforilarea intactă dependentă de PKC atât a cTnI, cât şi a cTnT poate servi la îmbunătăţirea funcţiei diastolice în miocardul uman eşuat, în care fosforilarea TnI mediată de PKA este scăzută. Aceste studii au implicat, de asemenea, suprareglarea specifică a izoformelor PKCa şi PKC|3 ca contribuitori la creşterea activităţii dependente de PKC în insuficienţa cardiacă, cu o expresie redusă a acestor izoforme observată după suportul

LVAD. Studiile complementare efectuate de Belin şi colab. au demonstrat, de asemenea, creşteri semnificative ale conţinutului şi activităţii PKCa în inimile cu insuficienţă severă, fie după infarct miocardic, fie hipertrofie de supraîncărcare a presiunii la şobolani, dar nu au observat nicio modificare a activităţii PKCa la animalele cu hipertrofie compensată. miocardului (Figura 3-8), aceste studii susţin un rol important din punct de vedere funcţional pentru hiperfosforilarea dependentă de PKC a proteinelor miofilamentului în inimile cu insuficienţă severă.

Fosforilarea titinei şi proprietăţile pasive ale miocitelor

Deşi modulaţia dependentă de preîncărcare a contractilităţii este relativ intactă în inimile care nu suferă, un potenţial regulator cheie al contractilităţii dependente de preîncărcare in vivo este rigiditatea pasivă a miocardului. În preparatele multicelulare provenite din inimi umane în deficienţă, o creştere mai mare a tensiunii de repaus este de obicei necesară pentru a obţine orice creştere dată a lungimii muşchilor (rigiditate crescută), astfel încât raportul dintre forţa dezvoltată crescută şi forţa pasivă crescută este oarecum scăzut. Deşi nu exclud un rol suplimentar pentru componentele matricei extracelulare în cauzarea rigidităţii pasive crescute, studii recente demonstrează că rigiditatea pasivă crescută a miocitelor cardiace în sine este o caracteristică a inimii cu disfuncţie sistolică sever redusă.103

Studii recente demonstrează că fosforilarea titinei prin intermediul unui mecanism dependent de cAMP/PKA113 sau de semnalizare dependentă de cGMP/PKG114 poate modifica contribuţia acestei proteine sarcomerice la rigiditatea pasivă a miocitelor cardiace în inimile care suferă de defecţiuni. Spre deosebire de comutatoarele de izoforme ale titinei discutate anterior, aceste adaptări pot avea loc pe o bază de ritm la ritm. În circumstanţe normale, scăderea tensiunii pasive indusă de fosforilarea titinei este mai mare după fosforilarea PKA decât după fosforilarea PKG115 aşa cum este ilustrat în Figura 3-9. În acest context, observaţia că creşterea rigidităţii pasive a miocitelor cu disfuncţie sistolică poate fi abrogata prin activarea directă a PKA susţine un rol al semnalizării adrenergice afectate ca mecanism de bază pentru acest defect fiziopatologic.103 Alte studii sugerează că defectele semnalizării adrenergice contribuie şi mai mult la creşterea stării miocitelor, care este adesea afectată de funcţionarea pasivă a inimii. ca „funcţie diastolică").90-110

Defectele fosforilării titinei mediate de PKG, aşa cum sunt activate de oxidul nitric sau de semnalizarea peptidei natriuretice, au fost, de asemenea, implicate ca contribuind la creşterea rigidităţii pasive a miocitelor în inimii umane şi canine insuficienţi. controale. Aceste studii ridică posibilitatea terapeutică ca creşterile patologice ale rigidităţii miocardice să poată fi abrogate prin intervenţii care sporesc semnalizarea dependentă de PKA sau PKG în inimile care nu suferă. Sprijinind această posibilitate, două grupuri separate au demonstrat că inhibarea susţinută a proteolizei cGMP prin inhibarea fosfodiesterazei 5 îmbunătăţeşte indicii funcţiei diastolice VS în inimile murine.117,118.

PROTEOLIZA LIMITATA A PROTEINELOR CONTRACTILE

O altă modificare post-translațională potențial importantă a proteinelor contractile care contribuie la disfuncția contractilă este proteoliza miofilamentelor în sine sau proteinelor reglatoare cheie. Folosind țesut cardiac uman explantat, studiile lui Hein și colab. au demonstrat că proteinele contractile manifestă modificări structurale clare prin imunohistochimie după numai 10 minute de ischemie caldă ex vivo.119 În acest caz.

context, un număr tot mai mare de literatură a demonstrat că proteoliza limitată a proteinelor contractile joacă un rol esențial în patofiziologia asomării miocardice, un fenomen în care o insultă ischemică tranzitorie, urmată de reperfuzie, produce o scădere susținută a disfuncției contractile. Într-un studiu reprezentativ, Gao și colab. au raportat că trabeculele cardiace de șobolan expuse la 20 de minute de ischemie și reperfuzie înainte de izolare au prezentat tranzitorii de Ca2+ citosolic relativ intacte în asociere cu un defect contractil sever, sugerând o scădere a sensibilității la Ca2+ a filamentului subțire.120 Studiile ulterioare ale lui McDonough și colab. crește progresivă a duratei ischemiei cardiace tranzitorii.121 Cu ischemie mai severă, există eliberare de fragmente TnI (de exemplu, TnI1-193) din miocite permițând detectarea mionecrozei prin analize cu plasmă. Interesant este că o subpopulație de TnI fosforilat pare a fi mai rezistentă la proteoliza indusă de ischemie, demonstrând una dintre multele interacțiuni între modificările posttranslaționale ale proteinelor contractile.

Pe baza acestor observații, unii cercetători au sugerat că proteoliza limitată a miofibrilelor cu modificări asociate în sensibilitatea la Ca2+ și generarea de forță ar putea fi un proces patofiziologic important de inițiere sau propagare în inima în deficiență.122 În acest context, Feng și colab. au demonstrat că preîncărcarea crescută în timpul ischemiei tranzitorii este un factor cheie care mediază proteoliza limitată și că poate reduce semnificativ proteoliza limitată în absența preîncărcării T. de ischemie sinceră.123 Aceste studii au implicat în continuare activarea g-calpainelor ca enzime degradative cheie care mediază proteoliza TnI în timpul preîncărcării crescute. Aceste descoperiri sugerează ipoteza că creșterile susținute ale presiunii end-diastolice ale VS, așa cum se observă adesea la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, ar putea contribui la disfuncția contractilă prin proteoliză a filamentului subțire. Oportunitățile terapeutice potențiale legate de aceste mecanisme sunt sugerate de studii recente care demonstrează că activarea proteinei de șoc termic 27 (Hsp27) prin supraexpresie protejează cTnI, cTnT și alte proteine sarcomice împotriva proteolizei în timpul ischemiei tranzitorii sau supraîncărcării acute cu calciu.124

## CONCLUZII

Testele fiziologice și moleculare avansate, combinate cu o gamă în creștere rapidă de modele transgenice informative, au accelerat ritmul noilor perspective asupra bazei celulare a disfuncției contractile miocardice. Deși aceste noi perspective au ajutat la definirea mecanismelor din spatele multor fenomene fiziologice și patologice inexplicabile anterior, ele au evidențiat, de asemenea, niveluri de complexitate neanticipate anterior relevante pentru semnalizarea și biofizica miocitelor cardiace. Aceste complexități includ

mecanisme variate de control şi interacţiune care ridică multe întrebări noi şi importante cu privire la mecanismele patologice ale ierarhiei care funcţionează în miocitele cardiace din inimile umane dăunătoare.

Modificările în manipularea miocitelor Ca2+ par să fie implicate central în caracteristicile disfuncţionale ale inimii care defectează. Într-adevăr, literatura sugerează că modificările abundenţei sau activităţii aproape tuturor moleculelor importante de reglare a Ca2+ contribuie la homeostazia perturbată a Ca2+ în inima în deficienţă. Cu toate acestea, este puţin probabil ca o schimbare a abundenţei unei singure molecule reglatoare de Ca2+ să fie în mod constant responsabilă pentru defectele contractile ale inimii în deficienţă. În acelaşi timp, nu există nicio îndoială că modificările la nivelul proteinelor sarcomerice contribuie la patofiziologia insuficienţei cardiace avansate la om. În timp ce studiile asupra pacienţilor cu cardiomiopatii familiale demonstrează modul în care mutaţiile alelice singulare care afectează proteinele sarcomerice pot fi suficiente pentru a induce manifestări fenotipice profunde, astfel de mutaţii care cauzează boli reprezintă doar o mică parte din modificările importante din punct de vedere funcţional ale proteinelor sarcomrice observate în inimile care suferă de defecţiuni. Într-adevăr, studiile recente au identificat din ce în ce mai mult modificări patologice ale izoformelor miofilamentului şi fosforilării care sunt atât semnificative funcţional, cât şi ţinte potenţiale cu intervenţii terapeutice.

## DIRECŢII VITORIALE

O întrebare majoră fără răspuns este încă dacă restabilirea manipulării normale a Ca2+ în contextul mediului CHF va fi benefică sau va îmbunătăţi progresia CHF prin inducerea morţii miocitelor din supraîncărcare cu Ca2+ sau cauza moarte subită prin aritmii ventriculare letale. De asemenea, pe măsură ce abordăm lacunele actuale în cunoştinţele noastre despre modificările patologice ale proteinelor miofilamentului, va trebui să definim care comutări de izoforme şi modificări posttranslaţionale sunt adaptative, mai degrabă decât dăunătoare. În plus, studiile viitoare vor trebui să includă o integrare îmbunătăţită a constatărilor pentru a determina efectele nete ale multiplelor anomalii simultane ale izoformelor şi stărilor de fosforilare care sunt de obicei observate.

în inimile dăunătoare. Acestea şi alte studii care caracterizează defectele asociate HF, în special cele care examinează inimile umane, trebuie să treacă dincolo de cele mai extreme comparaţii ale inimii în stadiu terminal cu inimile nedefective pentru a reflecta mai bine întregul spectru de anomalii, inclusiv inimile cu disfuncţie sistolica uşoară şi moderată şi inimile cu ejecţie sistolica conservată. În această privinţă, impactul clinic al noilor informaţii va fi sporit în mod special de studii care clarifică dacă anumite ţinte celulare ale terapiei sunt relevante într-un spectru larg de boli sau aplicabile numai unei anumite etiologie sau stadiu al bolii. Deşi de obicei nu este un pas iniţial, astfel de intervenţii terapeutice ar trebui examinate în cele din urmă în contextul farmacoterapiei clinice stabilite. De exemplu, în ce măsură p-blocantele îndepărtează nevoia de direcţionare a anomaliilor de semnalizare dependentă de PKA observate la nivelul ciclului Ca2+ şi al proteinelor miofilamentului?

## REFERINŢE

Harding, JD, Piacentino, V., III, Gaughan, JP, et al. (2001). Alterări electrofiziologice după suport circulator mecanic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Circulation, 104, 1241-1247.

Davey, P. (2000). Intervalul QT şi mortalitatea prin boala coronariană. Prog Cardiovasc Dis, 42, 359-384.

Katz, AM (2002). Creşterea neadaptativă a inimii în deficienţă: cardiomiopatia supraîncărcării. Cardiovasc Drugs Ther, 16, 245-249.

Shorofsky, SR, Aggarwal, R., Corretti, M., et al. (1999). Mecanisme celulare de contractilitate alterată în inima hipertrofiată: inimi mari, scântei mari. Circ Res, 84, 424-434.

Walsh, TF, Dall'Armellina, E., Chughtai, H., et al. (2009). Efectul advers al creşterii grosimii peretelui ventricularului stâng asupra rezultatelor de cinci ani ale pacienţilor cu stres negativ de dobutamina. J Cardiovasc Magn Reson, 11, 25.

Teerlink, JR (2005). Prezentare generală a studiilor clinice randomizate în sindroamele de insuficienţă cardiacă acută. Am J Cardiol, 96, 59G-67G.

Desantiago, J., Ai, X., Islam, M., et al. (2008). Efectele aritmogene ale stimulării beta2-adrenergice în inima insuficientă sunt atribuite încărcăturii sporite de Ca din reticulul sarcoplasmatic. Circ Res, 102, 1389-1397.

Sipido, KR (2007). CaM sau cAMP: leagă stimularea beta-adrenergică de RyR-uri „scăpate". Circ Res, 100, 296-298.

Houser, SR şi Margulies, KB (2003). Este contractilitatea deprimată a miocitelor implicată central în insuficienţa cardiacă? Circ Res, 92, 350-358.

Bers, DM (2006). Reglarea Ca alterată a miocitelor cardiace în insuficienţa cardiacă. Fiziologie (Bethesda), 21, 380-387.

Nuss, HB şi Houser, SR (1994). Efectul duratei depolarizării asupra contracţiei miocitelor ventriculare feline normale şi hipertrofiate. Cardiovasc Res, 28, 14821489.

Maier, LS, Brandes, R., Pieske, B., et al. (1998). Efectele hipertrofiei ventriculare stângi asupra forţei şi manipulării Ca2+ în miocardul izolat de şobolan. Am J Physiol, 274, H1361-H1370.

Rossman, EI, Petre, RE, Chaudhary, KW, et al. (2004). Răspunsurile anormale dependente de frecvenţă reprezintă semnătura fiziopatologică a insuficienţei contractile în miocardul uman. J Mol Cell Cardiol, 36, 33-42.

Harding, SE, Jones, SM, O'Gara, P., et al. (1992). Miocite ventriculare izolate din inima umană în deficienţă şi nedefectare: relaţia dintre vârsta şi starea clinică a pacienţilor cu răspunsul la izoproterenol. J Mol Cell Cardiol, 24, 549-564.

Davies, CH, Davia, K., Bennett, JG, et al. (1995). Contracţie redusă şi răspuns de frecvenţă alterat al miocitelor ventriculare izolate de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 92, 2540-2549.

Gwathmey, JK, Copelas, L., MacKinnon, R., et al. (1987). Manipularea anormală a calciului intracelular în miocard de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. Circ Res, 61, 70-76.

Antoons, G., Oros, A., Bito, V., et al. (2007). Baza celulară pentru aritmiile ventriculare declanşate care apar în cadrul hipertrofiei compensate şi insuficienţei cardiace: consideraţii pentru diagnostic şi tratament. JElectrocardiol, 40, S8-S14.

Chakir, K., Daya, SK, Tunin, RS, et al. (2008). Inversarea apoptozei globale şi a activării regionale a stresului kinazei prin resincronizare cardiacă. Circulaţie, 117, 13691377.

Chen, X., Zhang, X., Kubo, H., şi colab. (2005). Reticulul sarcoplasmatic indus de influxul de Ca2+ Supraîncărcarea cu Ca2+ determină apoptoză dependentă de mitocondrii în miocitele ventriculare. Circ Res, 97, 1009-1017.

Diwan, A., Matkovich, SJ, Yuan, Q., şi colab. (2009). Crossta k reticul endoplasmatic-mitocondrii în moartea celulelor murine mediată de NIX. J Clin Invest, 119, 203-212.

Nakayama, H., Chen, X., Baines, CP, et al. (2007). Ca2+- şi necroza cardiomiocitelor dependente de mitocondrii ca mediator primar al insuficienţei cardiace. J Clin Invest, 117, 24312444.

Molkentin, JD (2006). Dihotomia Ca2+ în inimă: contracţie versus semnalizare intracelulară. J Clin Invest, 116, 623-626.

Kiss, E., Ball, NA, Kranias, EG, et al. (1995). Modificări diferenţiale ale nivelurilor de proteine Ca(2+)-ATPazei reticulare sarcoplasmatice ale fosfolambanului cardiac. Efecte asupra transportului şi mecanicii de Ca2+ în hipertrofia compensată de suprasarcină de presiune şi insuficienţă cardiacă congestivă. Circ Res, 77, 759-764.

Kranias, EG, & Bers, DM (2007). Calciu şi cardiomiopatii. Subcell Biochem, 45, 523-537.

Mattiello, JA, Margulies, KB, Jeevanandam, V., et al. (1998). Contribuţia schimbului de sodiu-calciu în mod invers la contracţiile în miocitele ventriculare stângi umane eşuate. Cardiovasc Res, 37, 424-431.

Bassani, JW, Yuan, W., & Bers, DM (1995). Eliberarea fracţionată de SR Ca este reglată de conţinutul de Ca trigger şi SR Ca din miocitele cardiace. Am J Physiol, 268, C1313-C1319.

Quaile, MP, Rossman, EI, Berretta, RM, et al. (2007). Încărcarea redusă de Ca(2+) a reticulului sarcoplasmatic mediază rezerve contractile afectate în suprasolicitarea presiunii ventriculare drepte. J Mol Cell Cardiol, 43, 552-563.

Pieske, B., Maier, LS, Bers, DM, et al. (1999). Manipularea Ca2+ şi conţinutul de Ca2+ în reticulul sarcoplasmatic în miocardul uman izolat, cu şi fără eşec. Circ Res, 85, 38-46.

Weber, CR, Piacentino, V., III, Ginsburg, KS, et al. (2002). Na(+)-Ca(2+) schimbă curent şi submembrană [Ca(2+)] în timpul potenţialului de acţiune cardiacă. Circ Res, 90, 182-189.

Weber, CR, Piacentino, V., III, Margulies, KB, et al. (2002). Influxul de calciu prin I(NCX) este favorizat în miocitele ventriculare umane eşuate. Ann NY Acad Sci, 976, 478-479.

Nuss, HB şi Houser, SR (1991). Dependenţa de tensiune a contracţiei şi a curentului de calciu în miocitele ventriculare feline sever hipertrofiate. J Mol Cell Cardiol, 23, 717-726.

Kleiman, RB şi Houser, SR (1988). Curenţii de calciu în miocite ventriculare feline izolate normale şi hipertrofiate. Am J Physiol, 255, H1434-H1442.

Mukherjee, R., Hewett, KW, Walker, JD, et al. (1998). Modificări ale abundenţei şi funcţiei canalelor de calciu de tip L în timpul tranziţiei la insuficienţa cardiacă congestivă indusă de stimulare. Cardiovasc Res, 37, 432-444.

Li, S., Margulies, KB, Cheng, H., şi colab. (1999). Curentul de calciu şi tranzitorii de calciu sunt deprimaţi în miocitele ventriculare umane eşuate şi se recuperează la pacienţii susţinuţi cu dispozitive de asistenţă ventriculară stângă (rezumat). Circulatie, 100, I60.

El, J., Conklin, MW, Foell, JD şi colab. (2001). Reducerea densităţii tubilor transversali şi a canalelor de Ca(2+) de tip L în insuficienţa cardiacă indusă de tahicardie canină. Cardiovasc Res, 49, 298-307.

Chen, X., Piacentino, V., III, Furukawa, S., et al. (2002). Densitatea şi reglarea canalului de Ca2+ de tip L sunt modificate în miocitele ventriculare umane eşuate şi se recuperează după sprijinul cu dispozitive de asistenţă mecanică. Circ Res, 91, 517-524.

Schroder, F., Handrock, R., Beuckelmann, DJ şi colab. (1998). Disponibilitate crescută şi probabilitate deschisă ca canalele unice de calciu de tip L să se defecteze în comparaţie cu ventriculul uman nedefectuos. Circulation, 98, 969-976.

Sipido, KR, Stankovicova, T., Flameng, W., et al. (1998). Dependenţa de frecvenţă a eliberării de Ca2+ din reticulul sarcoplasmatic în miocitele ventriculare umane din insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. Cardiovasc Res, 37, 478-488.

Piacentino, V., III, Dipla, K., Gaughan, JP, et al. (2000). Eliberarea de Ca2+ dependentă de tensiune din SR a miocitelor ventriculare feline este explicată prin eliberarea de Ca2+ indusă de Ca2+. J Physiol, 523 (pt 3), 533-548.

Gomez, AM, Valdivia, HH, Cheng, H. şi colab. (1997). Cuplaj defectuos excitaţie-contracţie în hipertrofia cardiacă experimentală şi insuficienţă cardiacă. Science, 276, 800-806.

Lindner, M., Erdmann, E., & Beuckelmann, DJ (1998). Conţinutul de calciu al reticulului sarcoplasmatic în miocite ventriculare izolate de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă terminală. J Mol Cell Cardiol, 30, 743-749.

Li, S., Margulies, KB, Cheng, H., şi colab. (1999). Curentul de calciu şi tranzitorii de calciu sunt deprimaţi în miocitele ventriculare umane eşuate şi se recuperează la pacienţii susţinuţi cu dispozitive de asistenţă ventriculară stângă (rezumat). Circulatie, 100, I60.

Piacentino, V., III, Weber, CR, Chen, X., et al. (2003). Baza celulară a tranzitorilor anormali de calciu a miocitelor ventriculare umane eşuate. Circ Res, 92, 651-658.

Marx, SO, Reiken, S., Hisamatsu, Y., et al. (2000). Fosforilarea PKA disociază FKBP12.6 de canalul de eliberare a calciului (receptorul de rianodină): reglare defectuoasă în inimile care suferă. Cell, 101, 365-376.

Wehrens, XH, Lehnart, SE, Reiken, S., şi colab. (2006). Fosforilarea PKA a receptorului de rianodină/canal de eliberare a calciului: un mediator critic al progresiei insuficienţei cardiace. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 511-518.

Eisner, DA, Kashimura, T., O'Neill, SC, et al. (2009). Ce rol joacă modularea receptorului de rianodină în inotropia şi aritmogeneza cardiacă? J Mol Cell Cardiol, 46, 474-481.

Tateishi, H., Yano, M., Mochizuki, M., et al. (2009). Interacţiuni defectuoase domeniu-domeniu în interiorul receptorului de rianodină ca o cauză critică a scurgerii diastolice de Ca2+ în inimile care suferă de defecţiuni. Cardiovasc Res, 81, 536-545.

Li, Y., Kranias, EG, Mignery, GA, şi colab. (2002). Fosforilarea proteinei kinazei A a receptorului de rianodină nu afectează scânteile de calciu din miocitele ventriculare de şoarece. Circ Res, 90, 309-316.

Chelu, MG, Sarma, S., Sood, S., et al. (2009). Scăparea de Ca2+ a reticulului sarcoplasmatic mediată de calmodulin kinaza II promovează fibrilaţia atrială la şoareci. J Clin Invest, 119, 1940-1951.

Schwinger, RH, Bohm, M., Schmidt, U., şi colab. (1995). Niveluri de proteine neschimbate ale SERCA II şi fosfolamban, dar a redus absorbţia de Ca2+ şi activitatea de Ca2+-ATPază a reticulului sarcoplasmatic cardiac de la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată, în comparaţie cu pacienţii cu inimi nedefectuoase. Circulation, 92, 3220-3228.

Movsesian, MA, Bristow, MR şi Krall, J. (1989). Captarea de Ca2+ de către reticulul sarcoplasmatic cardiac de la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circ Res, 65, 1141-1144.

Kubo, H., Margulies, KB, Piacentino, V., III, et al. (2001). Pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă în stadiu terminal trataţi cu antagonişti ai receptorilor beta-adrenergici au îmbunătăţit abundenţa proteinelor reglatoare ale calciului miocitelor ventriculare. Tiraj, 104, 1012-1018.

Hajjar, RJ, Zsebo, K., Deckelbaum, L., et al. (2008). Proiectarea unui studiu de fază 1/2 de administrare intracoronară a AAV1/SERCA2a la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 14, 355-367.

Miyamoto, MI, del Monte, F., Schmidt, U., et al. (2000). Transferul de gene adenovirale al SERCA2a îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă la şobolanii cu bandă aortică în tranziţie la insuficienţa cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 97, 793-798.

Schmidt, U., del Monte, F., Miyamoto, MI, et al. (2000). Restaurarea funcţiei diastolice în inimile de şobolan senescente prin transferul genei adenovirale al reticulului sarcoplasmatic Ca2+-ATPaza. Tiraj, 1, 790-796.

Minamisawa, S., Hoshijima, M., Chu, G., et al. (1999). Interacţiunea cronică fosfolamban-reticulul sarcoplasmic ATPazei de calciu este defectul critic de ciclizare a calciului în cardiomiopatia dilatativă. Cell, 99, 313-322.

Rockman, HA, Chien, KR, Choi, DJ şi colab. (1998). Exprimarea unui inhibitor al receptorului beta-adrenergic kinazei 1 previne dezvoltarea insuficienţei miocardice la şoarecii ţintiţi de gene. Proc Natl Acad Sci USA, 95, 7000-7005.

Kirchberger, MA, Tada, M., & Katz, AM (1974). Reacţia de fosforilare catalizată de proteinkinază dependentă de adenozină 3':5'-monofosfat şi relaţia sa cu transportul calciului în reticulul sarcoplasmatic cardiac. J Biol Chem, 249, 6166-6173.

Meyer, M., Bluhm, WF, He, H., şi colab. (1999). Raportul fosfolamban la SERCA2 controlează relaţia forţă-frecvenţă. Am J Physiol, 276, H779-H785.

Schmidt, U., Hajjar, RJ, Kim, CS, et al. (1999). Insuficienţă cardiacă umană: stimularea cAMP a activităţii SR Ca(2+)-ATPazei şi nivelul de fosforilare a fosfolambanului. Am J Physiol, 277, H474-H480.

Huang, B., Wang, S., Qin, D., şi colab. (1999). Nivelul scăzut de fosforilare bazală a fosfolambanului în ventriculul de şobolan remodelat postinfarct: rolul căii beta-adrenergice, proteinei Gi, fosfodiesterazei şi fosfatazelor. Circ Res, 85, 848-855.

DeWitt, MM, MacLeod, HM, Soliven, B., şi colab. (2006). Eliminarea fosfolambanului R14 are ca rezultat o cardiomiopatie dilatată ereditară, uşoară, cu debut tardiv. J Am Coll Cardiol, 48, 1396-1398.

Eisner, DA, Lederer, WJ şi Vaughan-Jones, RD (1984). Relaţia cantitativă dintre tensiunea de contracţie şi activitatea intracelulară a sodiului în fibrele Purkinje cardiace de oaie. J Physiol, 355, 251-266.

Chaudhary, KW, Rossman, EI, Piacentino, V., III, et al. (2004). Ciclul miocardic alterat al Ca2+ după suportul dispozitivului de asistenţă al ventriculului stâng în inima umană defectă. J Am Coll Cardiol, 44, 837-845.

Hasenfuss, G., Meyer, M., Schillinger, W., şi colab. (1997). Proteinele de manipulare a calciului în inima umană defectuoasă. Basic Res Cardiol, 92(suppl 1), 87-93.

Bers, DM şi Bridge, JH (1989). Relaxarea mușchiului ventricular de iepure prin schimb Na-Ca şi pompa de calciu a reticulului sarcoplasmatic. Rianodină şi sensibilitate la tensiune. Circ Res, 65, 334-342.

Bridge, JH, Ershler, PR şi Cannell, MB (1999). Proprietăţile scânteilor de Ca2+ evocate de potenţialele de acţiune în miocitele ventriculare de şoarece. J Physiol, 518, 469-478.

Yao, A., Su, Z., Nonaka, A., et al. (1998). Efectele supraexprimării schimbătorului de Na+-Ca2+ asupra tranzitorilor Ca2+ i în miocitele ventriculare murine. Circ Res, 82, 657-665.

Hasenfuss, G., Reinecke, H., Studer, R., et al. (1994). Relaţia dintre funcţia miocardică şi expresia reticulului sarcoplasmatic Ca2+-ATPazei în miocardul uman eşuat şi nedefectuos. Circ Res, 75, 434-442.

Murphy, AM, Kogler, H., Georgakopoulos, D., şi colab. (2000). Model de şoarece transgenic al miocardului uluit. Science, 287, 488-491.

Solaro, RJ şi Rarick, HM (1998). Troponina şi tropomiozina: proteine care pornesc şi reglează activitatea miofilamentelor cardiace. Circ Res, 83, 471-480.

Greene, LE şi Eisenberg, E. (1980). Legarea prin cooperare a subfragmentului de miozină-1 la complexul actină-troponină-tropomiozină. Proc Natl Acad Sci USA, 77, 2616-2620.

Engel, PL, Kobayashi, T., Biesiadecki, B., et al. (2007). Identificarea unei regiuni a troponinei I importantă în semnalizarea activării dependente de punte încrucişată a miofilamentelor cardiace. J Biol Chem, 282, 183-193.

Rice, JJ, Wang, F., Bers, DM, et al. (2008). Model aproximativ de activare cooperativă şi ciclism crossbridge în mușchiul cardiac folosind ecuaţii diferenţiale obişnuite. Biophys J, 95, 2368-2390.

Allen, DG, & Kurihara, S. (1982). Efectele lungimii mușchilor asupra tranzitorilor intracelular de calciu în mușchiul cardiac al mamiferelor. J Physiol, 327, 79-94.

Hibberd, MG şi Jewell, BR (1982). Producţia de forţă dependentă de calciu şi lungime în mușchiul ventricular de şobolan. J Physiol, 329, 527-540.

Allen, DG şi Kentish, JC (1985). Baza celulară a relaţiei lungime-tensiune în mușchiul cardiac. J Mol Cell Cardiol, 17, 821-840.

Konhilas, JP, Irving, TC şi de Tombe, PP (2002). Sensibilitatea miofilamentului la calciu în trabeculele cardiace de şobolan cu piele: rolul distanţei dintre filamente. Circ Res, 90, 59-65.

Cazorla, O., Wu, Y., Irving, TC, et al. (2001). Modularea pe bază de titin a sensibilităţii la calciu a tensiunii active în miocite cardiace cu piele de şoarece. Circ Res, 88, 1028-1035.

Cazorla, O., Szilagyi, S., Vignier, N., et al. (2006). Modulaţiile de lungime şi protein kinazei A ale miocitelor la şoarecii cu deficit de proteină C care leagă miozina cardiacă. Cardiovasc Res, 69, 370-380.

Tachampa, K., Wang, H., Farman, GP, şi colab. (2007). Troponina I treonina cardiacă 144: rol în activarea dependentă de lungimea miofilamentului. Circ Res, 101, 1081-1083.

Holubarsch, C., Ruf, T., Goldstein, DJ şi colab. (1996). Existenţa mecanismului Frank-Starling în inima umană defectuoasă. Investigaţii asupra nivelurilor de organe, ţesuturi şi sarcomere. Circulation, 94, 683-689.

Alcalai, R., Seidman, JG şi Seidman, CE (2008). Bazele genetice ale cardiomiopatiei hipertrofice: de la bancă la clinici. J Cardiovasc Electrophysiol, 19, 104-110.

Kamisago, M., Sharma, SD, DePalma, SR, et al. (2000). Mutaţii în genele proteinei sarcomere ca cauză a cardiomiopatiei dilatate. NEngl J Med, 343, 1688-1696.

Soor, GS, Luk, A., Ahn, E., et al. (2009). Cardiomiopatie hipertrofică: înţelegerea actuală şi obiectivele tratamentului. J Clin Pathol, 62, 226-235.

Ojamaa, K., Samarel, AM, Kupfer, JM, et al. (1992). Efectele hormonilor tiroidieni asupra expresiei genei cardiace independent de creşterea cardiacă şi sinteza proteinelor. Am J Physiol, 263, E534-E540.

Miyata, S., Minobe, W., Bristow, MR, et al. (2000). Expresia izoformei lanţului greu al miozinei în inima umană în defecţiune şi nedefectuoasă. Circ Res, 86, 386-390.

Korte, FS, Herron, TJ, Rovetto, MJ şi colab. (2005). Puterea de ieşire este legată liniar de conţinutul de MyHC din miocitele cu piele de şobolan şi inimile de lucru izolate. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 289, H801-H812.

Metzger, JM, Wahr, PA, Michele, DE, et al. (1999). Efectele comutării izoformei lanţului greu al miozinei asupra dezvoltării tensiunii activate de Ca2+ în miocite cardiace adulte unice. Circ Res, 84, 1310-1317.

van Rooij, E., Sutherland, LB, Qi, X., et al. (2007). Controlul creşterii cardiace dependente de stres şi al expresiei genelor printr-un microARN. Science, 316, 575-579.

Adachi, S., Ito, H., Tamamori, M., et al. (1998). ARNm de alfa-actină scheletică şi musculară netedă în probe de biopsie endomiocardică ale pacienţilor cu cardiomiopatie dilatată. Life Sci, 63, 1779-1791.

Morano, M., Zacharzowski, U., Maier, M., et al. (1996). Reglarea contractilităţii inimii umane de către izoformele esenţiale ale lanţului uşor de miozină. J Clin Invest, 98, 467-473.

Ritter, O., Luther, HP, Haase, H., şi colab. (1999). Exprimarea lanţurilor uşoare de miozină atrială, dar nu a lanţurilor grele de alfa-miozină este corelată in vivo cu creşterea funcţiei ventriculare la pacienţii cu cardiomiopatie obstructivă hipertrofică. J Mol Med, 77, 677-685.

Lahmers, S., Wu, Y., Call, DR, et al. (2004). Controlul dezvoltării exprimării izoformei titinei şi rigidităţii pasive în miocardul fetal şi neonatal. Circ Res, 94, 505-513.

Makarenko, I., Opitz, CA, Leake, MC, et al. (2004). Modificări ale rigidităţii pasive cauzate de reglarea în sus a izoformelor de titină conforme în inimile cu cardiomiopatie dilatată umană. Circ Res, 95, 708-716.

van Heerebeek, L., Borbely, A., Niessen, HW, et al. (2006). Structura şi funcţia miocardică diferă în insuficienţa cardiacă sistolică şi diastolică. Tiraj, 113, 1966-1973.

Wolff, MR, Buck, SH, Stoker, SW, şi colab. (1996). Sensibilitatea miofibrilare la calciu la tensiunea izometrică este crescută în cardiomiopatiile dilatate umane: rolul fosforilării proteinelor mediate beta-adrenergic alterate. J Clin Invest, 98, 167-176.

Kentish, JC, McCloskey, DT, Layland, J., şi colab. (2001). Fosforilarea troponinei I de către protein kinaza A accelerează relaxarea şi cinetica ciclului încrucişat în muşchiul ventricular al şoarecelui. Circ Res, 88, 1059-1065.

Kulikovskaya, I., McClellan, G., Flavigny, J., şi colab. (2003). Efectul legării MyBP-C de actină asupra contractilităţii muşchiului inimii. J Gen Physiol, 122, 761-774.

Tong, CW, Stelzer, JE, Greaser, ML şi colab. (2008). Accelerarea cineticii punţilor transversale de către protein kinaza A fosforilarea proteinei C care leagă miozina cardiacă modulează funcţia cardiacă. Circ Res, 103, 974-982.

Stelzer, JE, Patel, JR, Walker, JW şi colab. (2007). Roluri diferenţiate ale proteinei C care leagă miozina cardiacă şi troponinei I cardiace în răspunsurile forţei miofibrilare la fosforilarea proteinei kinazei A. Circ Res, 101, 503-511.

Herron, TJ, Korte, FS şi McDonald, KS (2001). Puterea de ieşire este crescută după fosforilarea proteinelor miofibrilare în miocite cardiace cu piele de şobolan. Circ Res, 89, 1184-1190.

Hamdani, N., de Waard, M., Messer, AE, et al. (2008). Disfuncţia miofilamentului în bolile cardiace de la şoareci la bărbaţi. J Muscle Res Cell Motil, 29, 189-201.

Zakhary, DR, Moravec, CS, Stewart, RW, et al. (1999). Fosforilarea troponinei-I dependentă de protein kinaza A (PKA) şi subunităţile de reglare a PKA sunt scăzute în cardiomiopatia dilatată umană. Circulation, 99, 505-510.

Gwathmey, JK şi Hajjar, RJ (1990). Efectul activării proteinei kinazei C asupra funcţiei reticulului sarcoplasmatic şi a sensibilităţii miofibrilare aparente la Ca2+ în muşchii intacţi şi cu piele din miocardul uman normal şi bolnav. Circ Res, 67, 744752.

Noland, TA, Jr., Raynor, RL, & Kuo, JF (1989). Identificarea situsurilor fosforilate în troponina I cardiacă bovină şi troponina T de către protein kinaza C şi activitatea comparativă a substratului peptidelor sintetice care conţin situsurile de fosforilare. J Biol Chem, 264, 20778-20785.

Noland, TA, Jr., Guo, X., Raynor, RL, şi colab. (1995). Mutant de troponina I cardiacă. Fosforilarea prin protein kinazele C şi A şi reglarea MgATPazei stimulate de Ca(2+) a actomiozinei S-1 reconstituite. J Biol Chem, 270, 25445-25454.

Montgomery, DE, Chandra, M., Huang, Q., et al. (2001). Încorporarea transgenică a TnT scheletic în miofilamentele cardiace tocește deprimarea forţei mediată de PKC. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 280, H1011-H1018.

Sumandea, MP, Pyle, WG, Kobayashi, T., et al. (2003). Identificarea unui rest de fosforilare a proteinei kinazei C critice din punct de vedere funcţional al troponinei cardiace T. J Biol Chem, 278, 35135-35144.

Noguchi, T., Hunlich, M., Camp, PC, et al. (2004). Modularea pe bază de filamente subţiri a performanţei contractile în insuficienţa cardiacă umană. Circulation, 110, 982-987.

van der Velden, J., Narolska, NA, Lamberts, RR, et al. (2006). Efectele funcţionale ale fosforilării miofilamentului mediată de protein kinaza C în miocardul uman. Cardiovasc Res, 69, 876-887.

Belin, RJ, Sumandea, MP, Allen, EJ, et al. (2007). Fosforilarea proteinei miofilamentului indusă de protein kinaza C-alfa contribuie la disfuncţia miofilamentului în insuficienţa cardiacă congestivă experimentală. Circ Res, 101, 195-204.

Yamasaki, R., Wu, Y., McNabb, M., şi colab. (2002). Protein kinaza A fosforilează domeniul N2B specific cardiac al titinei şi reduce tensiunea pasivă în miocitele cardiace de şobolan. Circ Res, 90, 1181-1188.

Kruger, M., Kotter, S., Grutzner, A., şi colab. (2009). Protein kinaza G modulează rigiditatea pasivă a miocardului uman prin fosforilarea arcurilor de titină. Circ Res, 104, 87-94.

Kruger, M. şi Linke, WA (2009). Semnalizarea mecanică pe bază de titin în miocardul normal şi în deficienţă. J Mol Cell Cardiol, 46, 490-498.

Borbely, A., van der Velden, J., Papp, Z., et al. (2005). Rigiditatea cardiomiocitelor în insuficienţa cardiacă diastolică. Circulation, 111, 774-781.

Takimoto, E., Champion, HC, Li, M., et al. (2005). Inhibarea cronică a fosfodiesterazei GMP ciclice 5A previne şi inversează hipertrofia cardiacă. Nat Med, 11, 214-222.

Salloum, FN, Abbate, A., Das, A., et al. (2008). Sildenafilul (Viagra) atenuează cardiomiopatia ischemică şi îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă la şoareci. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 294, H1398-H1406.

Hein, S., Scheffold, T., & Schaper, J. (1995). Ischemia induce modificări precoce ale proteinelor citoscheletice şi contractile în miocardul uman bolnav. J Thorac Cardiovasc Surg, 110, 89-98.

Gao, WD, Atar, D., Backx, PH şi colab. (1995). Relaţia dintre calciul intracelular şi forţa contractilă în miocardul stupefiat. Dovezi directe pentru scăderea răspunsului miofilamentului Ca2+ şi modificarea funcţiei diastolice în muşchiul ventricular intact. Circ Res, 76, 1036-1048.

McDonough, JL, Arrell, DK şi Van Eyk, JE (1999). Degradarea troponinei I şi formarea complexului covalent însoţesc ischemia/leziunea de reperfuzie miocardică. Circ Res, 84, 9-20.

Murphy, AM (2006). Insuficienţă cardiacă, asomare miocardică şi troponina: un regulator cheie al miofilamentului cardiac. Congest Heart Fail, 12, 32-38, test 39-40.

Feng, J., Schaus, BJ, Fallavollita, JA, et al. (2001). Preîncărcarea induce degradarea troponinei I independent de ischemia miocardică. Tiraj, 103, 2035-2037.

Lu, XY, Chen, L., Cai, XL, et al. (2008). Supraexprimarea proteinei de şoc termic 27 protejează împotriva disfuncţiei cardiace induse de ischemie/reperfuzie prin stabilizarea troponinei I şi T. Cardiovasc Res, 79, 500-508.

Arai, M., Alpert, NR, MacLennan, DH, et al. (1993). Modificări ale expresiei genei reticulului sarcoplasmatic în insuficienţa cardiacă umană. Un posibil mecanism pentru modificări ale proprietăţilor sistolice şi diastolice ale miocardului defect. Circ Res, 72, 463-469.

Meyer, M., Bluhm, WF, He, H., şi colab. (1995). Modificări ale proteinelor reticulului sarcoplasmatic în cardiomiopatia dilatativă umană eşuată. Circulation, 92, 778-784.

Movsesian, MA, Kirimi, M., Green, K., et al. (1994). Ca2+ care transportă ATPază, fosfolamban şi niveluri de calsequestrin în miocardul uman nedefectuos şi nefuncţional. Circulation, 90, 653-657.

Takahashi, T., Allen, PD, Lacro, RV şi colab. (1992). Exprimarea receptorului de dihidropiridină (canal Ca2+) şi a genelor calsequestrinei în miocardul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. J Clin Invest, 90, 927-935.

Rasmussen, RP, Minobe, W. şi Bristow, MR (1990). Locurile de legare a antagonistului de calciu în miocardul ventricular uman cu eşec şi fără eşec. Biochem Pharmacol, 39, 691-696.

Mewes, T., & Ravens, U. (1994). Curenţii de calciu de tip L ai miocitelor umane din ventriculul inimii nedefectuoase şi din atriu. J Mol Cell Cardiol, 26, 1307-1320.

Beuckelmann, DJ şi Erdmann, E. (1992). Curenţi de Ca2+ şi tranzitori intracelulari de Ca2+ i- în miocite ventriculare individuale izolate din miocardul uman cu defecţiune terminală. Basic Res Cardiol, 87(suppl 1), 235-243.

Li, S., Margulies, KB, Cheng, H., şi colab. (1999). Curentul de calciu şi tranzitorii de calciu sunt deprimaţi în miocitele ventriculare umane eşuate şi se recuperează la pacienţii susţinuţi cu dispozitive de asistenţă ventriculară stângă (rezumat). Circulatie, 100, I60.

Brillantes, AM, Allen, P. şi Takahash, IT (1992). Diferenţele în exprimarea canalului cardiac de eliberare a calciului (receptorul de rianodină) în miocard de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal cauzat de cardiomiopatie ischemică faţă de cardiomiopatie dilatată. Circ Res, 71, 18-26.

Go, LO, Moschella, MC, Watras, J., et al. (1995). Reglarea diferenţială a două tipuri de canale de eliberare a calciului intracelular în timpul insuficienţei cardiace în stadiu terminal. J Clin Invest, 95, 888-894.

Schillinger, W., Meyer, M., Kuwajima, G., şi colab. (1996). Niveluri de proteine ale receptorului 47 de rianodină nealterate în cardiomiopatia ischemică. Mol Cell Biochem, 160-161, 297-302.

Marx, SO, Reiken, S., Hisamatsu, Y., et al. (2000). Fosforilarea PKA disociază FKBP12.6 de canalul de eliberare a calciului (receptorul de rianodină): reglare defectuoasă I în inimile care suferă de defecţiuni. Cell, 101, 365-376.

Mercadier, JJ, Lonpre, AM, Duc, P., et al. (1990). Modificarea expresiei genei Ca2+-ATPazei reticulului sarcoplasmatic I în ventriculul uman în timpul insuficienţei cardiace în stadiu terminal.

*J Clin Invest, 85(1), 305-309.*

Schwinger, RH, Wang, J., Frank, K., şi colab. (1995). Niveluri de proteine neschimbate ale SERCA 3 II şi fosfolamban, dar a redus absorbţia de Ca2+ şi activitatea Ca2+-ATPazei a reticulului sarcoplasmatic cardiac de la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată, comparativ cu pacienţii cu inimi nedefectuoase. Circulation, 92, 3220-3228.

Linck, BB, Oknik, P., Eschenhagen, T., şi colab. (1996). Expresia ARN mesager şi cuantificarea imunologică a fosfolambanului şi a SR-Ca2+ATPazei în inimile umane care eşuează şi nu. Cardiovasc Res, 31, 625-632.

Schmidt, U., Hajjar, RJ, Helm, PA, et al. (1998). Contribuţia activităţii anormale a ATPazei reticulului sarcoplasmatic la disfuncţia sistolică şi diastolică în insuficienţa cardiacă umană. J Mol Cell Cardiol, 30, 1929-1937.

Movsesian, MA, Bristow, MR şi Krall, J. (1989). Captarea de Ca2+ de către reticulul sarcoplasmatic cardiac de la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circ Res, 65, 1141-1144.

Studer, R., Reinecke, H., Bilger, J., et al. (1994). Expresia genică a schimbătorului Na+-Ca2+ cardiac în insuficienţa cardiacă umană în stadiu terminal. Circ Res, 75, 443-453.

Flesch, M., Schwinger, RH, Schiffer, F., şi colab. (1996). Dovezi pentru relevanţa funcţională a unei expresii îmbunătăţite a schimbătorului Na+-Ca2+ în miocardul uman defect. Circulation, 94, 992-1002.

Schwinger, RH, Munch, G., Bolck, B., şi colab. (1999). Niveluri reduse de proteine alfa1, alfa3 şi beta1-izoforme ale pompei de sodiu şi activitate Na+-K+-ATPazei, dar niveluri nemodificate de proteine schimbătoare de Na+-Ca2+ în insuficienţa cardiacă umană. Circulation, 99, 2105-2112.

Kavaler, F. şi Morad, M. (1966). Efectele paradoxale ale epinefrinei asupra cuplării excitaţie-contracţie în muşchiul cardiac. Circ Res, 18, 492-501.

Zeller, R., Ivandic, BT, Ehlermann, P., et al. (2006). Screening-ul mutaţiilor la scară largă la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată sau hipertrofică: studiu cu pilot folosind DGGE. JMolMed, 84, 682-691.

Solaro, RJ, Moir, AJ şi Perry, SV (1976). Fosforilarea troponinei I şi efectul inotrop al adrenalinei în inima perfuzată de iepure. Nature, 262, 615-617.

Wang, H., Grant, JE, Doede, CM, et al. (2006). PKC-betaII sensibilizează miofilamentele cardiace la Ca2+ prin fosforilarea troponinei I pe treonina-144. J Mol Cell Cardiol, 41, 823-833.

Meder, B., Laufer, C., Hassel, D., şi colab. (2009). O singură serină la capătul carboxil al lanţului 1 al miozinei esenţiale cardiace controlează contractilitatea cardiomiocitelor in vivo. Circ Res, 104, 650-659.

Olsson, MC, Patel, JR, Fitzsimons, DP şi colab. (2004). Fosforilarea lanţului uşor al miozinei bazale este un factor determinant al sensibilităţii la Ca2+ la forţă şi al dependenţei de activare a cineticii dezvoltării forţei miocardice. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287, H2712-H2718.

Jacques, AM, Briceno, N., Messer, AE, et al. (2008). Fenotipul molecular al miozinei cardiace umane asociat cu cardiomiopatia obstructivă hipertrofică. Car- diovasc Res, 79, 481-491.

CAPITOLUL 4

Capacitatea de regenerare a organelor este o proprietate de o importanţă deosebită în organismele cu o durată lungă de viaţă. Conservarea componentelor fiecărui ţesut şi integrarea lor funcţională este esenţială pentru supravieţuire. Daunele creează o barieră în calea restitutio ad integrum şi promovează iniţierea unui proces de reparare care duce la

dezvoltarea unei cicatrici. Formarea cicatricilor este crucială pentru manipularea rapidă şi izolarea leziunii de ţesutul sănătos, prevenind o cascadă de evenimente dăunătoare necontrolate. Cu toate acestea, cicatricea nu posedă proprietăţile ţesutului nevătămat şi, prin urmare, afectează negativ performanţa generală a organului. În ciuda prezenţei celulelor stem adulte rezidente în mai multe organe, repararea ţesuturilor implică formarea de cicatrici.1-3 Repararea ţesuturilor la embrioni este rapidă, eficientă şi fără cicatrici.4-7 Rănile cutanate la embrionul timpuriu de mamifer se vindecă cu restitutio ad integrum, în timp ce rănile la adulţi au ca rezultat cicatrici. Cea mai importantă diferenţă între aceste două afecţiuni implică răspunsul inflamator. În rănile embrionare, în regiunea afectată este prezent un număr mai mic de celule inflamatorii mai puțin diferenţiate, iar factorii de creştere care se acumulează la locul de vindecare sunt diferiţi de cei de la adult.4-7-8 Prin urmare, modularea răspunsului inflamator poate îmbunătăţi repararea organelor adulte, dar îndepărtarea acestor semnale extrinseci poate interfera cu regenerarea pe termen lung. Celulele stem rezidente sau celulele progenitoare exogene administrate în apropierea leziunii pot modifica micromediul secretând citokine care favorizează homing-ul, creşterea şi diferenţierea celulelor.9-12 Îmbunătăţirea creşterii intrinseci de către celulele stem rezidente sau nerezidente constituie baza regenerării miocardice. Deşi 11 laboratoare independente au identificat celule progenitoare cardiace (CPC) în inima adultului13-25, controversa privind regenerarea miocitelor nu a fost încă rezolvată.20-28 Se pun în continuare întrebări privind funcţia CPC şi mecanismele care modulează turnover-ul miocitelor odată cu îmbătrânirea şi repararea cardiacă în prezenţa stărilor patologice. În mod similar, plasticitatea celulelor progenitoare derivate din măduva osoasă (BMPC) şi în special capacitatea lor de a transdiferenţia şi de a dobândi descendenţa miocitelor a fost contestată şi date în favoarea12,29-30 sau contra37-44 continuă să apară în literatură (pentru revizuire vezi Leri45).

TERAPIA CELULARĂ

Celulele progenitoare endoteliale, celulele mononucleare ale măduvei osoase şi celulele CD34-pozitive au fost administrate la pacienţii afectaţi de infarct miocardic acut, insuficienţă cardiacă ischemică cronică şi angină refractară.40-02 Aceste intervenţii au avut rezultate pozitive documentând nu numai fezabilitatea şi siguranţa abordării funcţionale a pacienţilor50, ci şi efectele benefice asupra terapiei cardiace50. sunt în prezent înrolaţi în studii clinice mari (vezi capitolul 51), documentarea celulelor progenitoare adulte specifice cardiace a creat aşteptări mari cu privire la utilizarea acestei noi celule pentru gestionarea bolilor umane. Teoretic, celulă cea mai logică şi cea mai puternică care poate fi folosită pentru repararea cardiacă este CPC.00-08. Este intuitiv evident că, dacă inima adultă posedă un grup de celule primitive, nediferenţiate, multipotente, aceste celule trebuie testate mai întâi înainte de a fi explorate celule mai complexe şi necunoscute. Atracţia acestei abordări este simplitatea ei. Regenerarea cardiacă ar fi realizată prin creşterea rotaţiei normale a

CPC-uri

BMPC-uri

CPC-uri

BMPC-uri

O

MI acut

Colagen

Miocardul supraviețuitor

MI acut

Colagen

Miocardul supraviețuitor

CH 4

CPC-uri

BMPC-uri

CPC-uri

BMPC-uri

B

IM cronic

IM cronic

**Baza celulară pentru repararea și regenerarea miocardului**

**FIGURA 4-1 CPC, BMPC şi regenerarea miocardică. A şi B, Rezultatul pozitiv sau negativ al regenerării miocardice mediată de injectarea de CPC şi BMPC umane cu potenţial distinct de creştere şi/sau diferenţiere este ilustrat schematic într-un model de infarct miocardic acut (A) şi cronic (B) la animalele imunodeficiente. IM, infarct miocardic.**

Important este că micromediul nefavorabil al infarctului variază cu timpul şi vindecarea infarctului. Miocitele apoptotice şi celulele vasculare sunt înlocuite cu necroză celulară

difuză, inflamaţie şi cicatrici miocardice. Aceste caracteristici evolutive ale miocardului mort pot avea consecinţe diferite asupra homing-ului, supravieţuirii, creşterii şi diferenţierii CPC şi BMPC. Repararea cardiacă poate fi sever tocită în insuficienţa cardiacă cronică postinfarct atât cu BMPC, cât şi cu CPC, sau un tip de celulă ar putea fi mai puţin puternic decât celălalt. Dezbaterea continuă în domeniu în ceea ce priveşte varietatea celulelor implementate şi dificultatea de a defini destinul celulelor livrate nu a favorizat un efort comun în comunitatea ştiinţifică; aceste întrebări critice nu au fost abordate într-o manieră colaborativă, cuprinzătoare. Diferenţele dintre modelele experimentale, caracteristicile celulelor şi modalitatea de livrare, împreună cu diferenţele substanţiale în metoda de analiză a miocardului, au tulburat şi mai mult înţelegerea efectelor reale ale celulelor injectate asupra structurii şi funcţiei inimii deteriorate. Rezultatele foarte pozitive sunt contrastate de constatări complet negative, adăugând un nivel semnificativ de confuzie unui nou domeniu deja destul de complex şi confuz de cercetare şi terapie.34-41-43-07.

Controversa

Posibilitatea ca cardiomiocitele şi vasele coronare să fie formate din celule progenitoare endogene şi/sau exogene a promovat o schimbare profundă a paradigmei inimii, care a fost văzută de decenii ca o diferenţiere terminală.

**50 organ postmitotic. Această schimbare dramatică în înţelegerea comportamentului şi funcţiei cardiace a provenit din observaţiile făcute în anii 1940, care au continuat să se acumuleze de-a lungul anilor.75-70 Cu toate acestea, dezacordul care persistă între membrii comunităţii ştiinţifice de astăzi a fost prezent atunci şi a continuat de aproape 70 de ani. Motivul controversei CH 4 este neclar, dar pare să reflecte poziţii de nezdruncinat bazate pe convingeri preconcepute mai mult decât pe o analiză atentă şi o luare în considerare adecvată a rezultatelor publicate.00-07-75 În cursul controversei, au fost făcute declaraţii recurente pentru a submina protocoalele tehnice utilizate în studiile care susţin existenţa regenerării cardiace. În mod constant, datele în favoarea regenerării miocardice sunt susţinute a fi produsul artefactelor metodologice,41,70'79, ceea ce exclude orice interacţiune constructivă între laboratoare cu rezultate divergente.**

Din păcate, vechea dogmă a condiţionat profund cercetările de bază şi clinice în cardiologie în ultimii 35 de ani.45,00 Premisa acestei lucrări este că cardiomiocitele suferă doar hipertrofie celulară şi nu pot fi înlocuite nici prin intrarea în ciclul celular a unei subpopulaţii de miocite diferenţiate neterminal, nici prin activarea celulelor primitive ale grupului de linie primitivă. Totuşi, eforturile depuse pentru a introduce o perspectivă foarte dinamică a inimii au condus la identificarea şi caracterizarea unui pool rezident de celule stem care pot genera miocite şi EC şi SMC organizate în vase coronariene.14 Această descoperire a creat o nouă dispută aprinsă cu privire la implementarea celulelor stem cardiace adulte în tratamentul insuficienţei cardiace de origine ischemică şi nonischemică. În mod colectiv, substratul care guvernează dezbaterea implică incapacitatea BMPC de a se transdiferenţia şi potenţialul terapeutic limitat al CPC-urilor adulte pentru regenerarea miocardică.

TERAPIA CELULARĂ ŞI INFARCTUL MIOCARDICII

Rezultatele din laboratorul nostru* şi altele1 au documentat că BMPC-urile şi CPC-urile autologe promovează repararea cardiacă după infarctul miocardic acut, sugerând că ambele tipuri de celule pot avea implicaţii clinice importante pentru gestionarea bolii umane. Antigenul de celule stem c-kit este exprimat într-o populaţie de BMPC care sunt capabile să se diferenţieze în cardiomiocite, SMC şi EC restabilind în mare parte infarctele miocardice şi performanţa ventriculară. vivo.14-25-80-83 Prin urmare, kit-ul de epitop de celule stem a fost folosit pentru a izola celulele progenitoare din măduva osoasă şi inimă; c-kit oferă un punct de referinţă uniform pentru compararea între BMPC şi CPC. Prezenţa antigenului de celule stem c-kit a fost anterior asociată cu un comportament funcţional comparabil al celulelor progenitoare, indiferent dacă acestea provin din inimă sau din măduva osoasă. Deşi această abordare ne permite să obţinem o pregătire rezonabil omogenă a celulelor progenitoare, ea are limitări legate de starea neangajată sau angajată timpurie a celulelor, starea lor de repaus sau de ciclu şi proprietăţile lor migratoare. Cu toate acestea, colectarea claselor de celule progenitoare de către antigenele celulelor stem rămâne strategia cea mai rezonabilă şi sensibilă până în prezent.

Mecanismele care ghidează orientarea celulelor stem în miocard nu sunt complet înţelese. Leziunile cardiace pot fi necesare pentru migrarea şi grefarea pe termen lung a celulelor stem din miocard. În absenţa leziunilor tisulare,

*Referinţe 14, 25, 29, 30, 33, 35, 80-83. ^ Referinţe 12, 13, 15-23, 09-71, 73, 84-87. celulele stem implantate sunt într-un dezavantaj de creştere în raport cu celulele stem endogene. Miocardul ischemic oferă un micromediu care este deosebit de bogat în citokine, favorizând însămânţarea, supravieţuirea şi creşterea celulelor progenitoare. Legarea SDF-1 de receptorul său CXCR4 este critică în promovarea homing-urilor BMPC la măduva osoasă şi la organele îndepărtate,88-98, deşi IGF-1 şi HGF pot fi cruciale în opunerea semnalelor de moarte şi, respectiv, în facilitarea migraţiei. Viabilitatea, translocarea şi homing BMPC şi CPC (Figura 4-2).92,100-102

Cât de nefavorabil devine miocardul cicatrizat pentru însămânţarea celulelor este necunoscut şi o întrebare importantă. Grefarea CPC-urilor şi a BMPC-urilor necesită formarea de aderenţi şi joncţiuni gap cu miocite rezidente şi fibroblaste, care sunt celulele de susţinere în nişe şi ancorează celulele injectate la miocardul gazdă (Figura 4-3). CPC-urile pot fi mai bine echipate decât BMPC-urile pentru a coloniza inima, dar BMPC-urile pot avea un grad ridicat de plasticitate adaptându-şi rapid fenotipul la micromediul cardiac. Cicatrizarea poate modifica într-un mod imprevizibil posibilitatea de regenerare cardiacă. Procesul de transdiferenţiere poate modifica comportamentul de creştere al BMPC, care îşi poate pierde parţial capacitatea de a se diviza după achiziţionarea fenotipului miocitelor. În mod similar, miocitele derivate din BMPC-uri pot avea limitări inerente în achiziţionarea fenotipului adult. BMPC-urile pot avea un potenţial de creştere, care este superior CPC-urilor, dar transdiferenţierea ar putea afecta această caracteristică şi CPC-urile pot constitui o formă mai puternică de terapie pentru repararea cardiacă. Opusul poate fi, de asemenea, adevărat şi BMPC-urile pot păstra chiar şi după transdiferenţiere o capacitate de regenerare

mai puternică decât CPC-urile reprezentând celulele cele mai potrivite pentru inima deteriorată. Toate acestea sunt probleme critice care au nevoie de rezolvare, care au fost doar parțial investigate până acum.

Secțiunile ulterioare rezumă informațiile curente despre proprietățile de creștere ale BMPC și miocitelor derivate și CPC și descendența miocitelor pentru a stabili eficacitatea acestor clase de celule progenitoare pentru repararea cardiacă după infarct. O comparație directă între aceste două populații de celule pentru regenerarea miocardică nu a fost încă efectuată, dar s-au dobândit cunoștințe semnificative cu privire la capacitatea lor de a grefa și de a forma cardiomiocite care sunt integrate structural și funcțional cu miocardul receptor. În plus, au fost identificate limitări ale capacității BMPC și CPC de a diferenția și dobândi fenotipul cardiomiocitelor adulte, indicând noi domenii cruciale de investigare pentru a înțelege procesele biologice fundamentale care reglează funcția celulelor progenitoare.

Homing celule progenitoare

Mișcarea celulelor stem hematopoietice (HSC) din sângele periferic la măduva osoasă se numește homing și se caracterizează prin translocarea activă a HSC-urilor peste bariera endotelială sânge/măduvă osoasă și adăpostirea lor în nișele măduvei osoase. grefarea sunt reglementate prin mecanisme comune, grefarea este un proces pe termen lung care necesită diviziunea celulară și angajamentul descendenței celulelor stem.93,112 Aici, homingul nu se referă la migrarea celulelor din sânge și prin endoteliul coronarian către miocard, ci la migrarea celulelor eliberate în interiorul țesutului tunelului proteic interstițial prin intermediul receptorilor interstițiali ai tunelului proteic extracelular. (Figura 4-4).80,83 Acest proces condiționează fracțiunea de celule progenitoare care în cele din urmă se găsesc în inimă și conduc la

SDF-1

I SO 11 MI 6h 1

Baza Lig. Int. ApexBase Lig. BZ MI

120kDa_ -HIF-1a

-încărcare

I SO 1| MI 12h 1

Baza Lig. Int. ApexBase Lig. BZ MI

120kDa_ -HIF-1ct

I -încărcare

I SO 11 MI 6h 1

Baza Lig. Int. ApexBase Lig. BZ MI 10kDa_ _ _ ____ m -SDF-1

-încărcare

10 kDa

I SO 1| MI 12h 1

Baza Lig. Int. ApexBase Lig. BZ MI

_ ■=--> -SDF-1

-încărcare

O

otSMA vWf SA

otSMA vWf SA

**aSMA SDF-1 vWf SA**

**10n,m |**

**aSMA SDF-1 vWf SA**

**10|im**

EXPRESIA CXCR4

CH 4

**Baza celulară pentru repararea şi regenerarea miocardului**

B C

**FIGURA 4-2 Ischemia miocardică şi calea HIF-1a-SDF-1. A, În ceea ce priveşte şobolanii operaţi simulat (SO), expresia HIF-1a şi SDF-1 este îmbunătăţită în miocardul ischemic la 6 şi 12 ore după infarct. IM, infarct miocardic. B, Într-un model de ocluzie permanentă a arterei coronare descendente anterioare stângi, SDF-1 (verde) a fost neglijabil în arteriolele de rezistenţă situate deasupra ligaturii (panourile din stânga), dar a fost foarte exprimat în arteriole de sub ligatură (panourile din dreapta). Panourile centrale prezintă miocite (actina a-sarcomeric, roşu), EC (factor von Willebrand, alb) şi SMC (actina a-muşchiului neted, magenta). C, CPC-urile exprimă CXCR4 la nivelurile de ARNm şi proteine. Prezenţa CXCR4 (roşu) în CPC-uri c-kit-pozitive (verzi) a fost confirmată prin imunocitochimie.**

regenerarea miocardică. Important, grefarea necesită exprimarea proteinelor de suprafaţă implicate în contactul celulă la celulă şi conexiunea dintre celulele eliberate şi compartimentul interstiţial. celule progenitoare şi celule suport.

Inima prezintă de obicei structuri discrete în interstiţiu, unde CPC-urile sunt grupate împreună formând nişe cardiace. Documentaţia conform căreia nişele de celule stem sunt prezente în miocardul adult s-a bazat pe identificarea pungilor de CPC şi pe detectarea contactului celulă la celulă dintre CPC şi miocite şi fibroblaste. În inimă şi în alte organe care se reînnoiesc, celulele stem sunt conectate structural şi funcţional la celulele de susţinere prin proteine de joncţiune şi de adeziune reprezentate de conexine şi cadherine. molecule

de adeziune transmembranară, care au o dublă funcţie; ele ancorează celulele stem la micromediu şi promovează o discuţie între celulele stem şi între celulele stem şi celulele de susţinere.108,114,115 Nişele cardiace creează mediul permisiv necesar pentru rezidenţa, supravieţuirea şi creşterea pe termen lung a CPC. măduva109-111,113,118,119 şi creierul,120-122 oferind elemente de analogie pentru aceste organe. În măduva osoasă, osteoblastele şi celulele stromale funcţionează ca celule suport.109,111 Ele pot fi considerate echivalentul miocitelor şi fibroblastelor găsite în inimă.

Până în prezent, celula stem hematopoietică pare a fi cea mai versatilă celulă stem în depăşirea graniţelor filiaţiei şi cea mai predispusă să încalce legea fidelităţii ţesuturilor.123 Studiile timpurii privind diferenţierea BMPC pozitivă c-kit în miocard au generat un mare entuziasm29,30 dar alte observaţii au respins valul iniţial de scepticism38. potenţialul terapeutic al BMPC-urilor

CH 4

**FIGURA 4-2, continuarea D. Prin imunomarcare, HIF-1 a (panourile superioare; verde, vârfuri de săgeată) a fost detectată rar deasupra ligaturii (panoul din stânga) şi în numeroşi nuclei de sub ligatură (panoul din dreapta). HIF-1a este exprimat în nuclee de EC (factor von Willebrand, alb) şi miocite (actina a-sarcomeric, roşu) (panourile inferioare). E, SDF-1 (verde, vârfuri de săgeată) a fost limitat la vasele coronare; a fost minim detectabil deasupra ligaturii (panoul din stânga), dar a fost evident în zona de frontieră la 6 ore după infarct (panoul din dreapta). Panourile inferioare prezintă SDF-1 împreună cu EC şi miocite. (Din Tillmanns J, Rota M, Hosoda**

**T, et al. Formarea arterelor coronare mari de către celulele progenitoare cardiace. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:1668-1673.)**

pentru inima rănită. Centrul controversei este lipsa dovezilor fără echivoc în favoarea regenerării miocardice prin injectarea celulelor măduvei osoase în inima infarctată. Datorită interesului mare pentru terapia celulară pentru insuficienţa cardiacă, mai multe abordări, inclusiv analiza genetică, etichetarea genetică, genotiparea celulelor, detectarea pe bază de PCR a genelor donatoare şi imunofluorescenţa directă cu puncte cuantice au fost utilizate recent pentru a dovedi sau infirma transdiferenţierea celulelor măduvei osoase în miocardul coronarian competent funcţional după ocluzie coronariană permanentă. Pentru a demonstra reproductibilitatea rezultatelor, patru laboratoare cu expertiză complementară au decis să întreprindă o serie de experimente împreună pentru a obţine informaţii fără echivoc despre plasticitatea BMPC-urilor şi potenţialul lor terapeutic pentru inima infarctată.35

O premisă necesară a transdiferenţierii BMPC cu dobândirea destinului cardiogen implică grefarea celulelor donatoare în miocardul gazdei. La scurt timp după implantarea celulelor, BMPC-urile donatoare se înmulţesc în miocardul viabil al zonei de graniţă şi se integrează structural în ţesutul din jur (Figura 4-5). Între BMPC-uri şi între BMPC-uri şi miocite şi fibroblaste adiacente se formează complexe joncţionale şi de adeziune.35 În absenţa grefei, BMPC-urile mor prin apoptoză; moartea celulară este limitată la BMPC care nu reuşesc să exprime conexina 43 şi N-cadherina şi nu sunt capabile să se stabilească în miocardul gazdei. Acest aspect al morţii celulare este denumit anoikis şi este declanşat de lipsa contactului celulă la celulă.124-126 Acesta este unul dintre aspectele morţii celulare programate iniţiate de incapacitatea celulelor de a face interconexiuni adecvate cu celulele adiacente; anoikis este un cuvânt grecesc care înseamnă „fără adăpost". În schimb, la 48 de ore, majoritatea BMPC-urilor grefate proliferează. Există o scădere dependentă de timp a ratei morţii celulare şi o creştere dependentă de timp a ratei de diviziune celulară a BMPC-urilor injectate. Din cauza acestor două variabile, aproximativ 25% din BMPC-urile injectate sunt prezente în zona de frontieră la 2 zile. Important este că rezultate similare au fost obţinute în urma injectării intramiocardice de CPC.25-82-83

Astfel, BMPC-urile adulte implantate în inima infarctată se integrează în miocardul gazdei prin stabilirea de nişe temporare, care creează micromediul necesar celulelor grefate să-şi piardă soarta hematopoietică, să adopte destinul cardiac şi să formeze miocardul de novo. Prin acest mecanism, celulele grefate pot exercita apoi un efect regenerativ, un efect paracrin sau ambele. În mod similar, CPC-urile adulte grefează, supravieţuiesc şi cresc în interiorul miocardului, formând complexe de joncţiune cu miocite rezidente şi fibroblaste; îşi pierd fenotipul primitiv nediferenţiat şi se angajează în liniile de celule cardiace.

Formarea de nişe temporare

După cum sa discutat şi documentat anterior, miocardul supravieţuitor după infarct conţine nişe care pot găzdui BMPC-uri şi CPC-uri, dar se pot forma noi nişe presupuse în stratul subţire de miocite viabile - interstitiul care înconjoară infarctul. Gruparea de CPC-uri sau BMPC-uri preetichetate grefate împreună cu celule progenitoare receptoare neetichetate unite între ele prin joncţiuni aderente şi joncţiuni gap ne-a permis să definim nişele extinse, în timp ce buzunarele de celule progenitoare etichetate şi celulele progenitoare etichetate timpurii au reflectat generarea de noi nişe presupuse necarintate rămase. Aceste mecanisme de grefare CPC sau BMPC pot să nu fie operative în inima normală intactă. Din cauza absenţei deteriorării şi a necesităţii de a regenera miocardul mort, BMPC-urile şi CPC-urile livrate pentru a controla inimile intacte sunt de aşteptat să sufere apoptoză. Câteva celule pot persista la scurt timp după injectare, dar ele sunt în dezavantaj de creştere şi ulterior mor fără divizarea sau diferenţierea.82'83 Studiile competitive de repopulare cu HSC din diferite tulpini de şoarece au arătat într-un protocol de transplant de măduvă osoasă comportamentul postulat pentru CPC şi BMPC. La primitorii C57BL/6 nemieloablaţi, HSC-urile DBA/2 devin repaus şi nu prezintă creştere clonală şi nu contribuie la hematopoieză.127'128

Miocardul economisit după infarct conţine nişe funcţionale şi, în ciuda integrităţii structurale aparente, nu este un ţesut „normal", în special regiunea care mărgineşte infarctul.129-131. Tensiunea crescută a peretelui şi cererea funcţională declanşează hipertrofia şi regenerarea miocitelor împreună cu activarea fibroblastelor interstiţiale, acumularea de colagen şi formarea capilară după formarea capilară,132. mai puţin afectate de aceste anomalii creând un gradient în reacţia inimii la afectarea ischemică.133 Răspunsul tisular, totuşi, nu

nu contracarează pierderea de masă musculară; Dilatarea ventriculară, subţierea peretelui, moartea miocitelor şi creşterea vasculară inadecvată apar, conducând la o miopatie sever decompensată.134 Aceste modificări în combinaţie cu acumularea locală de factori de creştere şi citokine pot favoriza un gradient similar în grefarea BMPC şi CPC. Cu toate acestea, BMPC-urile şi CPC-urile pot să nu se comporte într-un mod comparabil şi pot avea o capacitate diferită de a se depune în inimile infarctate, condiţionând grade distincte de regenerare miocardică şi reparare a ţesuturilor.

Pentru a documenta formarea nişelor cardiace, am efectuat studii în care CPC-uri EGFP-pozitive-c-kit-pozitive au fost injectate în apropierea zonei de graniţă după infarct (Figura 4-6). Celulele se aflau în această regiune şi, ocazional, în miocardul îndepărtat. Celulele au fost distribuite în interstitiu ca dublete sau triplete şi au continuat să exprime c-kit. CPC-uri grefate în buzunarele preexistente ale CPC-urilor; caderine

şi conexine au fost prezente între CPC-uri EGFP-pozitive-c-kit-pozitive şi fibroblaste sau miocite, care sunt celulele suport ale nişelor cardiace.103 Un fenomen diferit apare atunci când, la scurt timp după ligatura arterei coronare, celulele progenitoare sunt injectate local în interiorul miocardului la baza inimii, departe de zona de frontieră, departe de zona de frontieră. Lipsa leziunii împreună cu un micromediu relativ intact pare să acţioneze împotriva homing-ului şi grefei CPC activând predominant calea apoptotică.124-126 Aceste

medii miocardice eterogene permit compararea regiunilor distincte ale inimii infarctate şi identifică substraturi care favorizează homing-ul şi grefarea CPC-urilor implantate sau a căilor de moarte a celulelor BM sau activarea căilor CPC-urilor implantate sau a morţii. Dacă CPC-urile şi BMPC-urile se adaptează în mod similar la aceste condiţii variabile ale miocardului este necunoscut şi relevant în mod critic pentru terapia cu celule stem. În prezent, nu există o analiză sistematică a capacităţii BMPC-urilor şi CPC-urilor de a se extinde sau de a crea structuri de nişă în inima infarctată.

Grefarea locală a BMPC-urilor şi CPC-urilor în miocard este mediată de SDF-1. Factorul 1 inductibil de hipoxie (HIF-1) este un regulator transcripţional al chemokinei SDF-1.94-135-136 HIF-1 şi SDF-1 sunt suprareglate cu ischemie şi se corelează cu gradientul de oxigen din ţesut.136 Acest răspuns miocardic poate crea un gradient în care de la limita hipoxiei la marginea ventriculului creşte progresiv până la marginea apexului. O astfel de distribuţie a oxigenului poate fi observată în secţiuni longitudinale ale inimii infarctate (Figura 4-7). Ischemia activează un răspuns rapid caracterizat prin suprareglarea proteinei HIF-1 în EC vasculare, cuplată cu sinteza SDF-1 şi acumularea în interstiţiu. CPC-urile şi BMPC-urile exprimă CXCR4,82•90•96•137•138 receptorul SDF-1, sugerând că grefarea celulelor progenitoare poate fi declanşată de formarea locală a SDF-1 urmată de activarea receptorilor CXCR4 pe celulele progenitoare. BMPC-uri în miocard (vezi Figura 4-2);35'82'83 acest lucru poate duce la generarea de nişe temporare, extinderea nişelor existente sau ambele, înainte de achiziţionarea de fenotipuri celulare specifice şi formarea de celule cardiace competente funcţional.

Reglarea creşterii celulelor progenitoare

Un aspect critic al terapiei celulare implică caracterizarea proprietăţilor de creştere ale celulelor care urmează să fie administrate. Este destul de surprinzător faptul că acest factor fundamental al funcţiei celulare cu importanţă clinică mare a fost în mare măsură neglijat. Se fac frecvent comentarii în acest sens, dar, cu unele excepţii68, nu au fost definite sau propuse protocoale specifice. Proliferarea CPC şi BMPC este reglată de activitatea telomerazei şi lungimea telomerică.142-146 Senescenţa replicativă corespunde opririi creşterii G1 declanşată de scurtarea telomerilor dincolo de lungimea critică.147-150 În prezent, nu se ştie dacă în acelaşi organism BMPC şi CPC au activitate similară, lungime telomerază şi rezerve similare de creştere a telomerază, de asemenea.

Defecte ale hematopoiezei151-154 şi cardiomiogenezei155 sunt prezente la şoarecii nul de telomerază, dar rămâne de efectuat o comparaţie directă între creşterea BMPC şi CPC. Pentru o reparaţie cardiacă eficientă, BMPC-urile trebuie să grefeze şi să se angajeze în fenotipul miocitelor, iar acest proces necesită transdiferenţierea BMPC-urilor la o linie diferită de organul de origine.45-123-156 Defectele activităţii telomerazei şi lungimea telomerilor se opun depozitării celulelor progenitoare.154-157. cardiomiocite competente funcţional. Foarte important, disfuncţia telomerilor poate apărea prin anomalii în expresia şi/sau proprietăţile de legare la ADN ale proteinelor înrudite cu telomeri.158-160 Am

descoperit că defectele în TRF1, TRF2, DNAPKcs, Ku86, Ku70 şi PARP se dezvoltă împreună cu scurtarea telomerică şi expresia proteinei senescente50167-160-160-161 p53 şi p16INK4a în CPC şi amplificarea miocitelor cu insuficienţă cardiacă la modele animale şi la oameni (Figura 4-8).99-163-166 Prin urmare, măsurătorile activităţii telomerazei şi integrităţii şi funcţiei telomerilor sunt cruciale pentru recunoaşterea potenţialului eficacitate terapeutică a BMPC-urilor şi a CPC-urilor înainte de injectarea lor myocardium. Aceste informaţii de bază trebuie să fie completate cu măsurători in situ ale ciclului celular şi ale lungimii telomerelor în celulele grefate pentru a defini diviziunea celulară şi lungimea telomerilor la nivelul celulei individuale. În plus, distribuţia acestor parametri trebuie să fie integrată cu evaluarea senescenţei celulare prin detectarea p53 şi

**FIGURA 4-7 Hipoxia în inima infarctată. După ligatura arterei coronare se formează un gradient în care hipoxia creşte progresiv de la zona de frontieră până la vârful ventriculului. Distribuţia oxigenului este prezentată în secţiuni longitudinale ale inimii infarctate la 12 ore după injectarea unei sonde de pimonidazol. Zonele ischemice sunt reprezentate în verde, iar intensitatea fluorescenţei corespunde gradului de hipoxie. BZ, Zona de frontieră.**

p16iNK4a.i55,i63-i66 Analize similare trebuie făcute în populaţia de miocite care se amplifica pentru a stabili potenţialul reparator al categoriilor de celule progenitoare şi descendenţa lor angajată (vezi Figura 4-8).

Prin această abordare integrată, eficacitatea terapeutică a BMPC şi CPC poate fi determinată înainte de livrarea lor la miocard. Aceşti parametri condiţionează rezultatul tratamentului şi pot fi folosiţi pentru a varia numărul de celule care trebuie administrate la fiecare pacient pentru a optimiza terapia celulară. Recent a fost subliniată relevanţa axei telomeraze-telomer şi a senescenţei celulare a celulelor progenitoare pentru înţelegerea turnover-ului celular şi a regenerării în inima normală şi bolnavă.68,167,168.

Soarta celulelor grefate

Grefarea cu succes a CPC-urilor şi BMPC-urilor în apropiere sau în interiorul infarctului este procesul fundamental iniţial de reparare a ţesuturilor. Cu toate acestea, aceasta este doar prima parte a călătoriei complexe şi lungi a celulelor progenitoare. În apropierea infarctului, celulele grefate trebuie să supravieţuiască în interiorul miocardului şi să migreze de la locul de însămânţare la limita zonei afectate, să invadeze infarctul şi, în cele din urmă, să crească şi să se diferenţieze. Concentraţia de HGF şi IGF-1 creşte după infarct şi acest lucru imită răspunsul HIF-1 şi SDF-1, sugerând că nivelurile locale de HGF şi IGF-1 pot juca un rol critic în capacitatea celulelor progenitoare de a contracara semnalele de moarte şi de a se transloca în infarct sau de a rămâne viabile în ţesutul mort, reconstituirea cardiacă este necesară. compartimentul cardiomiocitelor şi o vascularizare coronariană bine echilibrată. Miocitele singure în absenţa aportului adecvat de sânge nu îşi pot îndeplini funcţia şi

generează forță, iar vasele coronare singure fără masa musculară nu pot restabili performanța ventriculară.45,169 Întrebarea este dacă angajamentul celulelor progenitoare grefate duce la un răspuns de creștere coordonat în care cardiomiocitele, arteriolele de rezistență și profilele capilare sunt dezvoltate concomitent funcțional competent pentru a miocardic. Fluxul sanguin coronarian este reglat de rezistența la arteriolele coronare170, în timp ce disponibilitatea și difuzia oxigenului sunt controlate de rețeaua capilară.133,171,172 Efectele pe care sistemele de factori de creștere CXCR4-SDF-1, c-Met-HGF și IGF-1R-IGF-1 le au asupra CPC și BMPC au fost doar creșterea parțială și diferențierea, supraviețuirea și supraviețuirea BMPC. elucidat.80,81,137-140,173-175

Rezultatele obținute în laboratorul nostru sugerează că activarea locală a CPC-urilor rezidente de către factorii de creștere acut după infarct are ca rezultat o recuperare semnificativă a masei musculare și aproximativ 20% din miocitele regenerate capătă fenotipul adult pe o perioadă de 4 luni.80 Intervale mai scurte duc la formarea unui număr minim de miocite cu volume comparabile cu cele prezente în inima adultului. În mod similar, injectarea intramiocardică a CPC induce o recuperare substanțială a miocardului infarctat dar și în acest caz, miocitele regenerate sunt mici și seamănă cu celule feto-neonatale.14 Nu se știe dacă acesta este un proces dependent de timp sau constituie un defect biologic intrinsec în diferențierea CPC. Această problemă este și mai evidentă atunci când BMPC-urile sunt folosite pentru repararea miocardică. Mobilizarea BMPC-urilor cu citokine30 sau implantarea directă a BMPC-urilor în apropierea miocardului infarctat29,33,35 nu este asociată cu dezvoltarea miocitelor adulte. Și acest fenomen persistă până la 3 luni cu oricare dintre tratamente. Posibila eficacitate superioară a CPC rezidente a fost sugerată și de capacitatea lor de a salva animalele cu infarcte de obicei incompatibile cu viața la rozătoare,80 fenomen care nu a fost observat cu BMPC.29,30,33,35 Cu toate acestea, este dificil să se facă comparații adecvate între CPC și BMPC cu munca disponibilă. Niciunul dintre experimente nu a fost conceput pentru a analiza impactul terapeutic al CPC-urilor versus BMPC. Numărul de celule injectate sau activate nu a fost controlat în cele două condiții și nu au fost efectuate studii paralele. Acest lucru este de importanță crucială deoarece dacă BMPC-urile și CPC-urile au efecte benefice similare asupra reparării cardiace și diferențierii miocitelor, BMPC-urile pot deveni cea mai potrivită formă de terapie celulară pentru inima infarctată. BMPC-urile au fost bine caracterizate biologic176 și, cel mai important, au fost utilizate clinic timp de aproape 3 decenii.177,178 Sunt ușor de obținut, sunt sigure și nu generează neoplasme maligne atunci când sunt injectate în circulația sistemică.

Pentru a stabili dacă CPC-urile și BMPC-urile au eficacitate comparabilă sau diferită în repararea cardiacă după infarct, numărul și proprietățile fenotipice ale miocitelor generate vor trebui caracterizate. Dacă presupunem că maturarea fiziologică postnatală a inimii132,143,179 reprezintă paradigma standard de aur pentru o regenerare miocardică eficientă și de succes, vor trebui îndeplinite mai multe criterii: (1) La scurt timp după grefare, este de așteptat ca celulele progenitoare să genereze un număr mare de miocite asemănătoare celulelor neonatale, dacă proliferarea ar scădea cu aproximativ 1000 gm2; rapid și mărirea celulară ar trebui să devină forma predominantă de expansiune a masei

musculare, atingând fenotipul adult aproximativ 20.000 până la 25.000 gm3;1 (3) apoptoza miocitelor ar trebui să fie relativ ridicată în fazele incipiente ale reparării cardiace şi minimă când miocitele s-au maturizat complet*; 15 miocite la începutul regenerării, dar trebuie atins un raport de aproape un capilar la un miocit într-un

•Referinţe 14, 29, 30, 33, 35, 80, 81. ^Referinţe 14, 29, 30, 33, 35, 80, 81. ^Referinţe 14, 29, 30, 33, 35, 80, 81.

Cronic

— eu sunt

CH 4

+ RNază

I— HeLa —1|—Control —1|

MI acut

1,0 0,5 1,0 1,0 0,5 1,0 1,0 0,5 1,0 1,0 0,5 1,0 1,0 0,5 1,0 pg

50 bp

36 bp

Acut cronic

rContro|s-||— mi —1|- MI „I

Acut cronic

rControls"ir- mi —ir mi -|

-TRF-1

-TRF-2

-Ku86

-Ku70

-deplin-

-Cronic

-Actina

**-ADN-PKc5**

1 23456789

PARP

53 kDa -

53 kDa -

21 kDa -

27 kDa -

14 kDa -

16 kDa -

44 kDa -

42 kDa -

-p-p53

-p53

-p21Ca1

O-p27Ca1

-p14Ca1

Ca1-p16

-BmI-1

-Actina

B

**FIGURA 4-8 Insuficienţă cardiacă şi CPC. A, Activitatea telomerazei a fost măsurată prin testul protocolului de amplificare cu repetare telomerică în inimile umane de control şi în inimile umane afectate de cardiomiopatie ischemică acută (IM acut) şi cronică (MI cronică). Produsele activităţii telomerazei încep de la 50 bp şi prezintă o periodicitate de 6 bp. Probele tratate cu RNază (+) au fost utilizate ca martor negativ şi celule HeLa ca control pozitiv. S-au folosit diluţii în serie de proteine (0,5 şi 1,0 gg) pentru a confirma specificitatea reacţiei. Banda la 36 bp corespunde unui control intern pentru eficienţa PCR. B, Exprimarea proteinelor înrudite cu telomeri, TRF-1, TRF-2 şi ADN-PK (ADN-PKcs, Ku86 şi Ku70) şi polimerază poli (ADP-riboză) de lungime completă şi scindată. De asemenea, a fost măsurată expresia inhibitorilor ciclului celular şi a markerilor senescenţei celulare.**

perioada de 4 până la 6 săptămâni;§ şi (5) numeroase arteriole de rezistenţă coronariană ar trebui să se dezvolte pentru a scădea rezistenţa coronariană şi pentru a promova integrarea noului vasculatură coronariană cu circulaţia coronariană rămasă. II

Hipoxia locală este prezentă în mod obişnuit în timpul organogenezei şi în ţesuturile adulte unde induce formarea de nişe care protejează şi păstrează proprietăţile biologice ale celulelor stem într-un mediu nefavorabil.92-97-180'182 Hipoxia in vitro promovează supravieţuirea şi creşterea şi menţine multipotenţialitatea celulelor progenitoare hematopoietice şi neuronale. celule.186 Dacă regenerarea miocardului recapitulează programul fetal, oxigenarea inadecvată a miocardului care se formează.

^ Referinţele 14, 29, 30, 33, 35, 80, 81, 132, 143.

I Referinţele 14, 29, 30, 33, 35, 80, 81. pot favoriza replicarea miocitelor mai degrabă decât diferenţierea. Acesta pare să fie cazul, deoarece există doar câteva capilare în miocardul în regenerare şi HIF-1 este reglat în sus în nucleii miocitelor în curs de dezvoltare şi nucleii celulelor interstiţiale (Figura 4-9). În inima embrionară, activarea receptorului Notch afectează cardiomiogeneza,187-191 indicând calea Notch ca un modulator al destinului celulelor progenitoare, o afecţiune care ar putea fi imitată în miocardul care se formează. Şi expresia HIF-1 indusă de hipoxie poate duce la o stabilitate crescută a domeniului intracelular al Notch, NICD şi expresia RBP-Jk.192

Componentele căii Notch, care includ receptorii Notch, NICD şi RBP-Jk, sunt prezente în BMPC-uri şi în CPC-uri, de asemenea.

că Notch este operativ în diferenţierea precoce a miocitelor.194 În căutarea controlului molecular al diferenţierii CPC, am descoperit că un loc de consens perfect pentru RBP-Jk este prezent în regiunea promotoare a lui Nkx2.5, sugerând că Nkx2.5 este o nouă genă ţintă a Notch1; testele de schimbare a benzilor şi experimentele de imunoprecipitare a cromatinei sunt în concordanţă cu această posibilitate (Figura 4-10). Testele genelor reporter au documentat că interacţiunea fizică dintre proteina RBP-Jk şi ADN-ul Nkx2.5 duce la reglarea în creştere a funcţiei Nkx2.5.

Important, Nkx2.5 recrutează GATA4 în regiunile promotoare ale mai multor gene care sunt esenţiale pentru progresia creşterii miocitelor de la etapele incipiente ale diferenţierii miocitelor până la achiziţia fenotipului miocitelor adulte.200 Mutaţia nulă completă a Nkx2.5 la şoarece nu elimină formarea iniţială a miocitelor inimii. Nkx2.5 este necesar pentru diferenţierea tardivă a miocitelor, iar ştergerea Nkx2.5 are ca rezultat oprirea dezvoltării inimii la 10 zile pc.200 expresia GATA4 pare să urmeze atenuarea în ARNm Nkx2.5, sugerând că reglarea transcripţională a Notch şi Nkx2.5 este legată de păstrarea împrejmuirii GATA4 în timp ce amplifică în continuare grupul de GATA4. diferenţierea.194

În mod colectiv, aceste observaţii sugerează că HIF-1 poate duce la o activare prelungită a Nkx2.5 Notch în CPC şi BMPC, susţinând starea lor timpurie. miocit

maturarea poate fi un proces dependent de timp, reglat de disponibilitatea oxigenului pentru celulele care se formează. Când vasculogeneza asigură un flux sanguin coronarian suficient, normoxia este restabilită, inhibarea diferenţierii poate fi atenuată, iar miocitele dobândesc fenotipul adult. Cu toate acestea, rămâne de determinat dacă CPC şi BMPC-urile sunt ambele capabile să genereze miocite adulte sau dacă o celulă progenitoare posedă un potenţial de diferenţiere mai mare şi/sau mai rapid decât cealaltă. Această problemă biologică nerezolvată are implicaţii clinice extraordinare; defineşte eficacitatea şi limita acestor două forme de terapie celulară pentru inima infarctată. Implementarea clinică viitoare a CPC autologe la pacienţii afectaţi de cardiomiopatie ischemică impune rezolvarea acestei dileme.

Mecanica celulelor progenitoare Cardiomiocite derivate

Un aspect relevant al diferenţierii BMPC şi CPC este dacă miocitele formate sunt competente funcţional electric şi mecanic. Lucrările efectuate în laboratorul nostru după injectarea acestor clase de celule progenitoare au abordat această problemă. Din cauza controverselor din domeniu, ilustrăm datele colectate cu livrarea intramiocardică a BMPC.35 La scurt timp după tratament, au fost identificate celule pozitive pentru antigenul celulelor stem c-kit sau gena reporter EGFP, dar aceste celule nu reuşesc să prezinte proprietăţile electrice ale miocitelor în curs de dezvoltare şi să se contracte ca răspuns la stimularea electrică. La 15 până la 30 de zile după infarct şi implantare celulară, s-au găsit noi miocite mici şi aceste celule prezintă curenţi membranari similari cu cei ai celulelor mature. Cu toate acestea, miocitele regenerate prezintă o prelungire a potenţialului de acţiune şi o scurtare sporită a celulelor (Figura 4-11).

Recunoaşterea faptului că BMPC se diferenţiază în miocite care se contractă in vitro a ridicat întrebarea dacă aceste celule noi sunt integrate structural şi funcţional in vivo participând la performanţa ventriculară. În acest sens, conexina 43 a fost detectată între miocitele economisite şi cele în curs de dezvoltare, documentând integrarea structurală dintre aceste două populaţii de celule (vezi Figura 4-11). În plus, sincronicitatea în tranzitorii de calciu între miocitele noi şi rezidente a fost documentată printr-un preparat ex vivo şi microscopie cu doi fotoni (vezi Figura 4-11). În mod colectiv, aceste observaţii oferă dovezi puternice în favoarea cuplării funcţionale a cardiomiocitelor vechi şi regenerate.

Integrarea structurală şi funcţională a miocardului restaurat are multiple efecte pozitive asupra caracteristicilor anatomice şi a performanţei hemodinamice ale inimii infarctate. Injectarea de BMPC restabileşte parţial pierderea contracţiei în regiunea infarctată a peretelui ventricular (Figura 4-12). Mai mult, repararea cardiacă scade volumul camerei şi creşte raportul grosimea peretelui-raza camerei şi raportul masa ventriculară-volumul camerei (vezi Figura 4-12). Hemodinamic, inimile infarctate netratate prezintă o creştere marcată a presiunii end-diastolice din ventricul stâng (LVEDP) şi o scădere a LVDP şi ± dP/dt. În schimb, regenerarea miocardică atenuează creşterea LVEDP şi îmbunătăţeşte LVDP şi ±dP/dt. Împreună cu reducerea dilataţiei ventriculare, ameliorarea funcţiei cardiace prin terapia celulară produce o scădere semnificativă a stresului peretelui diastolic (vezi Figura 4-12). Astfel, c-kit-pozitive-BMPC adoptă soarta cardiomiogenă structural,

electric şi mecanic, îmbunătăţind performanţa inimii infarctate. Descoperiri similare au fost obţinute cu CPC,14,25,80-83, deşi nu ştim încă dacă o celulă progenitoare este superioară celeilalte.

TERAPIA CELULARĂ ŞI INFARCTUL CRONIC

Utilizarea terapiei cu celule progenitoare în mod acut după infarct a fost introdusă în mai multe studii clinice mici (vezi capitolul 51).62-64 Insuficienţa cardiacă ischemică la om este caracterizată de obicei prin pierderi segmentare ale miocardului cu formare de cicatrici şi acumulare de colagen în compartimentul interstiţial45. dimensiune. Formarea miocitelor are loc în mod acut201 şi cronic166, dar adăugarea de noi celule este în mare parte limitată la miocardul viabil. Dacă luăm în considerare evoluţia inimii postinfarct, dimensiunea infarctului nu este un predictor infailibil al evoluţiei pe termen scurt, mediu şi lung al bolii.133 Remodelarea negativă şi

**FIGURA 4-10, continuare Nkx2.5 este o genă ţintă a Notch1 în CPC. A, În ceea ce priveşte celulele martor netratate (C), expresia Hes1 creşte semnificativ în CPC-urile tratate cu Jagged1 (Jag1). N1ICD şi RBP-Jk generează un complex în CPC-urile tratate cu Jagged1, care este de patru ori mai mare decât în celulele netratate. Banda RBP-Jk detectată în supernatantul (SN) al CPC-urilor netratate corespunde cu RBP-Jk nelegat la N1ICD. IP, imunoprecipitare; K, rinichi (control pozitiv). B, Test de deplasare a benzii în extracte nucleare de celule P19 netransfectate (NT) şi transfectate (T) cu un vector de expresie RBP-Jk. Benzile deplasate corespund complexului RBP-Jk/oligonucleotide (săgeată); banda este supradeplasată (cap săgeată) în prezenţa anticorpului RBP-Jk (Ab). Nkx2.5, sondă oligonucleotidă în absenţa extractelor nucleare; Co, concurent specific; NS-Co, concurent nespecific. C, testul ChIP în celulele P19 a fost efectuat cu primeri pentru secvenţele asociate cu genele pentru Nkx2.5, Hes1 (control pozitiv) şi MEF2C (control negativ). Este afişată cantitatea de ADN din fiecare probă (input). Imunoprecipitarea a fost efectuată fără anticorp primar (fără Ab) şi cu anticorp anti-RBP-Jk (RBP-Jk Ab). Săgeţile indică benzile amplificate obţinute cu primeri care recunosc promotorii Nkx2.5 (Nkx2.5) şi Hes1 (Hes1). IgG, controlul izotipului. D, ChIP în CPC-uri a fost efectuat cu acelaşi protocol folosit pentru celulele P19. E, activitatea promotorului Nkx2.5 măsurată prin testul luciferazei în CPC-uri după transfecţia cu plasmide reporter purtând promotorul Nkx2.5 de tip sălbatic sau promotorul Nkx2.5 care conţine un situs de legare RBP-Jk mutant. (Din Boni A, Urbanek K, Nascimbene A. Notch1 reglează soarta celulelor progenitoare cardiace. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:15529-15534.)**

CPC-uri

CC Jag1 CC Jag1

p-actină

Hes1

P

pCPCs^SN—| IP: N1ICD

CPC-uri WB: RBP-Jk

RBP-Jk

KK Ctrl Jag1 K Ctrl

**I NT 1| T**

**o**

**CM Q CM**

**3 2 sau W 3 2**

Z CL O Z < Z CL

Supershift

RBP-

Complex Jk/oligo

Nkx2,5

El 1

MEF2C

200 kb

Nkx2,5 <

El 1

MEF2C

**C CD**

**o**

200 kb

**59**

CH 4

**Baza celulară pentru repararea și regenerarea miocardului**

Promotor Nkx2.5

**FIGURA 4-10**

CH 4

Curentul K+ redresor spre interior

Curentul K+ spre exterior

Curentul K+ redresor spre interior

Curent rapid de Na+

Curentul K+ spre exterior

Curent rapid de Na+

500 ms

Potenţial de acţiune

Potenţial de acţiune

Nou

E _1 - 1 sec

Scurtarea miocitelor

pm pm

1 sec"1

B

**FIGURA 4-11 BMPC-urile se diferenţiază în cardiomiocite competente funcţional. La 15 până la 30 de zile după infarctul miocardic şi injectarea BMPC, miocite mici EGFP pozitive sunt găsite în zona infarctată. A, Proprietăţile electrice ale miocitelor derivate şi economisite din BMPC. Miocitele derivate din BMPC prezintă caracteristici electrice similare cu miocitele economisite, dar prezintă o prelungire a potenţialului de acţiune. B, Miocitele EGFP-pozitive nou formate sunt excitabile electric. Miocitele derivate din BMPC prezintă o scurtare celulară îmbunătăţită, în timp ce miocitele economisite au o scurtare fracţională deprimată. Valorile sunt medii ± SD. *, P <.05 faţă de noi miocite.**

C

**FIGURA 4-11, continuarea C, Integrarea funcţională a miocitelor EGFP-pozitive regenerate cu miocardul înconjurător a fost documentată printr-un preparat ex vivo şi microscopie cu doi fotoni în inimi la 1 lună după ligatura arterei coronare. Inima este perfuzată retrograd prin aortă cu o soluţie de Tyrode oxigenată care conţine indicatorul de calciu Rhod-2 şi apoi stimulată la 1 Hz. Calciu tranzitoriu este detectat în miocite derivate din BMPC EGFP-pozitiv şi miocite de şoarece EGFP-negative. Sincronismul în tranzitorii de calciu între aceste două populaţii de miocite oferă dovezi puternice în favoarea cuplării funcţionale a miocitelor vechi şi noi. (Din Rota M, Kajstura J, Hosoda T. Celulele de măduvă osoasă adoptă soarta cardiomiogenă in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:17783-17788.)**

Netratat

Tratat

O

FIGURA 4-12 BMPC şi inima infarctată. A, ecocardiografia în modul M arată lipsa contracţiei în inimile infarctate netratate (superioare). Contracţia reapare în regiunea infarctată a peretelui în inimile infarctate tratate cu BMPC (inferioare).

Grosimea peretelui/

**FIGURA 4-12, continuarea B şi C, Caracteristicile anatomice (B) şi funcţionale (C) ale inimii infarctate la 30 de zile. BMPC-urile pentru regenerarea miocardică au fost obţinute de la trei şoareci transgenici. În primul, EGFP a fost condus de promotorul omniprezent p-actină (p-act-EGFP); în al doilea, EGFP a fost condus de promotorul lanţului greu a-miozină specific cardiac (a-MHC-EGFP); iar în al treilea, o transgenă Akt ţintită nucleară marcată cu c-myc a fost condusă de promotorul a-MHC- (a-MHC-c-myc). Valorile sunt medii ± SD. *, P <.05 faţă de operate simulat (SO); **, P <.05 faţă de inimile infarctate netratate (UN). TR, inimi infarctate tratate; LVEDP, presiunea finală diastolică a ventriculului stâng; LVDP, presiune dezvoltată în ventriculul stâng. (Din Rota M, Kajstura J, Hosoda T. Celulele de măduvă osoasă adoptă soarta cardiomiogenă in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:17783-17788.)**

au fost obţinute în laboratorul nostru în ceea ce priveşte eficacitatea terapeutică a CPC în infarctele vindecate la rozătoare.83 În acest studiu, şobolanii cu infarct miocardic vindecat au fost trataţi cu implantare de CPC sau cu eliberare intramiocardică de HGF şi IGF-1. Aceşti factori de creştere (GF) au fost folosiţi deoarece CPC-urile exprimă receptorii c-Met şi IGF-1, iar HGF este un puternic chemoatractant al CPC-urilor, în timp ce IGF-1 promovează diviziunea şi supravieţuirea acestora.80-81

CPC-urile rezidente activate local de GF sau injectate direct în apropierea unui infarct vindecat pot salva aproape 45% din infarct prin înlocuirea ţesutului fibrotic cu miocard funcţional competent.83 Regenerarea miocardică protejează inima infarctată de creşterea progresivă a dilataţiei cavitare, scăderea grosimii peretelui şi deteriorarea funcţiei ventriculare odată cu timpul. Împreună cu observaţiile din inima cu infarct acut,14-25-80-82-202-204, aceste constatări sugerează cu tărie că CPC-urile sunt o formă puternică de terapie celulară pentru cardiomiopatia ischemică. CPC-urile sunt eficiente indiferent dacă sunt administrate intramiocardic14,25 pe cale coronariană202 sau activate in situ cu HGF şi IGF-1, care declanşează creşterea şi mobilizarea lor la scurt timp după un eveniment ischemic80,81 şi cronic la finalizarea vindecării. CPC migrează prin interstiţiul miocardic, ajungând în zone de miocard necrozat şi cicatrici, unde se găsesc, se divid şi se diferenţiază în miocite şi structuri vasculare. Dintr-o perspectivă clinică, CPC-urile par să reprezinte un candidat ideal pentru repararea cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică, în care zonele discrete de afectare sunt prezente în combinaţie cu mai multe focare de fibroză de înlocuire de-a lungul peretelui ventricular.45 Potenţial, CPC-urile pot fi izolate din biopsie endomiocardică sau probe chirurgicale şi, după extinderea lor in vitro, administrate înapoi la pacienţi şi evitând alte complicaţii adverse şi ameninţarea cu alte complicaţii inevitabile de respingere. transplant neautolog. Alternativ, GF-urile pot fi eliberate local pentru a

stimula CPC rezidente şi pentru a promova regenerarea miocardică. Important este că aceste strategii pot fi repetate pentru a reduce în continuare cicatricile miocardice şi pentru a extinde miocardul de lucru.

Cicatricele miocardice interferează cu migrarea şi grefarea CPC-urilor injectate local sau activate de GF. Infarctele acute sunt mai predispuse la translocarea şi homing-ul CPC, oferind un mediu în care CPC-urile se acumulează rapid şi generează o descendenţă angajată (Figura 4-13).80 În ciuda mediului mai puţin favorabil dictat de depunerea cronică de colagen după infarct, CPC-urile şi-au păstrat capacitatea de a infiltra ţesutul cicatricial, digera şi formează ţesutul conjunctiv al vasului coronarian. Efectele comparabile asupra regenerării miocardice obţinute prin eliberarea locală de CPC şi activarea GF a CPC-urilor rezidente pot fi explicate prin modelul de migrare a acestor celule în interiorul cicatricii; numărul mai mare de celule găsit cu injectarea intramiocardică de CPC a fost compensat de viteza mai mare de migrare a CPC-urilor activate de GF. Când sunt luate în considerare aceste două variabile, adică viteza şi numărul de celule, acumularea de celule în aceste condiţii este remarcabil de similară.83 Totuşi, acest lucru nu a fost cazul în infarctele acute în care infiltrarea celulară a fost mai eficientă după implantarea CPC decât după activarea CPC de către GF (vezi Figura 4-13).

Invazia ţesutului cicatrizat de către CPC pare să fie mediată de activitatea sporită a MMP-9 şi, posibil, a MMP-14. MMP-9 este critică pentru recrutarea celulelor stem din măduva osoasă şi mobilizarea lor de la nişele repaus la proliferative, 205 şi un mecanism similar poate fi operativ în translocarea către inima rezidentă a CPC-F tratată cronic în CPC-F tratată cronic. Supreglarea exprimării şi activităţii MMP-9 în CPC este dependentă de HGF.80,81,99 În plus, SDF-1, care este foarte exprimat în miocite şi celule endoteliale după leziuni ischemice, acţionează asupra MMP-9 şi promovează diferenţierea CPC în celule vasculare şi cardiomiocite.82

în MMP-2 activitatea observată aici poate favoriza stabilitatea 63 SDF-1, care este degradată de această protează.206

Important, în ceea ce priveşte inima intactă, conţinutul I de citokine şi factori de creştere au diferit în miocardul cicatrizat (Figura 4-14).83 Expresia îmbunătăţită a factorilor chemotactici siCaM-1, CXCL7 şi bFGF în infarctele cronice poate să fi creat o condiţie care facilitează migrarea CH 4 şi prezenţa homing-ului CPC-uri suplimentare. 1, CXCL7 şi TIMP-1 în cicatrice ar fi putut promova mobilizarea CPC, migrarea şi diferenţierea EC şi formarea vaselor.208 Creşterile CXCL7 şi TIMP-1 au fost limitate la infarctele cronice. După cum era de aşteptat, miocardul cu infarct acut a afişat un profil de citokine care reflectă un răspuns inflamator şi o reacţie tisulară la leziunea acută (vezi Figura 4-14). Cu toate acestea, nivelurile mai ridicate de sICAM-1 şi bFGF din cicatrice sunt deosebit de relevante pentru regenerarea miocardică, deoarece sICAM-1 ar fi putut crea o structură de nişă care a susţinut grefarea CPC-urilor, iar bFGF este esenţial pentru diferenţierea CPC-urilor rezidente în miocite.21

Analiza exprimării citokinelor şi a factorului de creştere în inimile infarctate acute şi cronice83 oferă posibilitatea de a stabili dacă eliberarea CPC-urilor participă la sinteza şi secreţia proteinelor solubile, care exercită un efect autocrin sau paracrin asupra regenerării miocardice. Prezenţa CPC-urilor în cicatrice atenuează, cel puţin parţial, diferenţele de profil de citokine cu infarctele acute prin creşterea cantităţilor de LIX care sunt implicate în întreţinerea şi proliferarea celulelor stem209 şi IP-10 care modulează homeostazia şi creşterea vaselor.210 Astfel, acute şi cronice ale miocardului determină leziuni miocardice acute şi cronice care duc la creşterea, activarea şi micromediul care afectează creşterea şi activarea micromediului. de CPC, controlând în cele din urmă răspunsul regenerativ al inimii patologice.

Este dificil de prezis dacă aceste rezultate au implicaţii pentru tratamentul insuficienţei cardiace cronice umane. Factorii de risc precum îmbătrânirea şi diabetul sunt prezenţi frecvent la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi au consecinţe negative profunde asupra numărului şi funcţiei CPC. fenotipul cardiac si prelungeste durata de viata.99

Celulele progenitoare şi evenimentele de fuziune

În toate studiile efectuate până acum în laboratorul nostru cu BMPC-uri sau CPC-uri, datele colectate indică faptul că celulele progenitoare sunt supuse unui angajament de descendenţă şi dau naştere la miocite şi vase coronare în miocardul infarctat acut şi cronic în absenţa fuziunii celulare. Homeostazia inimii este modulată de CPC care se diferenţiază continuu în celule noi, mai tinere, înlocuind celulele vechi muribunde. Acest mecanism de turnover al celulelor cardiace este operativ la animale14-16-19-81 şi la oameni25 şi nu implică fuziunea celulară. În mod similar, BMPC-urile dobândesc linii de celule cardiace independente de fuziunea celulară.33,35

Cu toate acestea, generarea de cardiomiocite de către CPCs15 sau BMPCs40 a fost postulată a fi în mare parte produsul fuziunii celulare. Dacă acest lucru ar avea loc, procesul de fuziune celulară ar necesita fuzionarea unui CPC sau BMPC cu un miocit binucleat, diferenţiat terminal, de aproximativ 25.000 gm3 în volum sau mai mare. Astfel, s-ar forma un heterocarion trinucleat, un sincarion hiperploid binucleat, restrâns la unul dintre cele două nuclee, sau un sincarion hiperploid binucleat cu o partiţie proporţională a ADN-ului BMPC la fiecare dintre nucleele miocitelor45,123.

diferenţiat; va reintra în ciclul celular, va deveni aproximativ 50.000 gm3 în volum şi apoi se va diviza, creând două celule fiice trinucleate, de aproximativ 25.000 gm3 fiecare. Când fuziunea celulară este însoţită de fuziune nucleară, conţinutul ridicat de ADN duce la instabilitate genetică şi potenţial de replicare minim sau nul.211 Cu toate acestea, miocitele care se replic şi nereplicative provin din BMPC sau CPC sunt predominant mononucleate, uneori binucleate şi niciodată trinucleate. Aproape 80% dintre aceste celule variază de la 500 gm3 la 3000 gm3; doar o fracţiune minimă atinge un volum de 10.000 gm3 sau mai mare. Toate celulele au un cariotip 2n şi posedă doi cromozomi sexuali.25-33-35

În mod surprinzător, diferenţierea CPC-urilor în miocite şi posibilitatea unei conversii fenotipului a BMPC adulţi au fost contestate în favoarea mecanismului complex de fuziune celulară.212 Acest model destul de nerealist al biologiei miocitelor s-a susţinut a fi operativ pe baza rezultatelor obţinute cu sistemul genetic Cre-Lox, care a fost acceptat astăzi ca standard de aur şi de regenerare pentru studiile BMPC de aur.

CITOKINE ŞI FACTORI DE CREŞTERE

CH 4

**Baza celulară pentru repararea şi regenerarea miocardului**

B 2a/Ş

**FIGURA 4-14 Citokinele şi factorii de creştere reglează localizarea CPC-urilor în infarct. A fost efectuată o matrice de citokine şi factori de creştere pentru a identifica semnalele implicate în migrarea şi grefarea CPC în inima infarctată acută şi cronică. Conţinutul de citokine şi factori de creştere a fost analizat în probe de ţesut miocardic. Profilul de expresie diferit în infarctele acute şi cronice indică faptul că indicii de mediu distincte caracterizează mediul cardiac în cele două afecţiuni. AE, modificări în cantităţi de proteine. Datele sunt medii ±SD. *P <.05. sICAM-1, Moleculă de adeziune intercelulară solubilă-1; CXCL7, motiv CXC chemokină 7; bFGF, factor bazic de creştere a fibroblastelor; TIMP-1, inhibitor tisular al metaloproteinazelor-1; IL, interleukină; CINC, chimioatractant neutrofile indus de citokine; TNF, factor de necroză tumorală; LIX, chemokină CXC indusă de LPS; MIP, proteină inflamatorie a macrofagelor; IP-10, proteina-10 inductibilă cu interferon-y; VEGF, factor de creştere a endoteliului vascular; PDGF-R, receptor al factorului de creştere derivat din trombocite; AR, amfiregulină; G-CSF, factor de stimulare a granulocitelor/coloniilor; IL-1Ra, antagonist al receptorului de interleukină-1; TGF-fi, transformarea GF-Ş; MIG, proteină care induce migrarea.**

(Din Rota M, Padin-Iruegas E, Misao Y, et al. Activarea locală sau implantarea celulelor progenitoare cardiace salvează miocardul infarct cicatrizat, îmbunătăţind funcţia cardiacă. Circ Res. 2008;103:1 07-1 16.)

*A continuat*

transdiferenţiere.15-40-212 Cre este o enzimă recombinază care taie segmente de ADN flancate de secvenţe de legare numite situsuri LoxP. Gena recombinazei Cre este condusă de un promotor specific celulei, cum ar fi lanţul greu de a-miozină. Secvenţele LoxP flanchează codonul stop, care este situat între gena LacZ sau EGFP şi promotorul acesteia, reprimând expresia LacZ sau EGFP (şoarece LoxP). Când celulele care conţin acest construct fuzionează cu celule care poartă gena recombinazei Cre, secvenţele de codon LoxP şi stop sunt recunoscute şi excizate de recombinaza Cre. Prin urmare, gena LacZ sau EGFP este exprimată în celulele fuzionate şi |3-Gal sau EGFP este sintetizată sub controlul promotorului specific celulei.

Din păcate, modelul Cre-Lox nu este perfect. Cre-recombinaza nemodificată prezentă în celulele progenitoare poate traversa membrana celulei primitoare,213 mimând evenimentele de fuziune. De asemenea, formarea nanotubulilor214 poate duce la transferul recombinazei Cre către celula care poartă gena LacZ, rezultând o celulă |3-Gal pozitivă în absenţa fuziunii celulare.45 Fuziunea unui CPC sau BMPC cu un miocit matur nu poate declanşa diviziunea celulei diferenţiate terminale destinatare.

CH 4

Infarctele acute tratate versus infarctele cronice tratate

1.4

0,7

I' IIIIIII

Ac Chr Ac Chr Ac Chr Ac Chr AcChr Ac Chr Ac Chr Ac Chr

IL-1b IL-2 IL-3 IL-4 IL-6 IL-10 IL-13 IL-17

**FIGURA 4-14, continuare.**

Celula hibridă îşi pierde capacitatea de a prolifera, abrogând rolul fundamental al CPC-urilor sau BMPC-urilor. Generarea de nanotubuli între BMPCs214 sugerează cu tărie că expresia unei enzime nu poate fi interpretată ca dovadă a fuziunii celulare. Recunoaşterea faptului că nanotubulii se formează între celule explică translocarea enzimelor între celulele adiacente şi migrarea organitelor de la o celulă la celula vecină. Prin deducere, interacţiunea între celule nu se limitează la interacţiunea membrană-la-membrană, ci implică o reţea mai sofisticată de punţi structurale şi funcţionale. Prin urmare, fuziunea celulară trebuie studiată prin analiza conţinutului de ADN împreună cu numărul de cromozomi sexuali din nucleele miocitelor nou formate (Figura 4-15). Până acum, constatările colectate provoacă

fuziunea celulară ca mecanism de regenerare miocardică prin diferenţierea CPC şi BMPC.34-45-07-123

DIRECŢII VITORIALE

Domeniul biologiei celulelor stem cardiace este la început şi avem puţină înţelegere a mecanismelor implicate în homeostazia şi repararea inimii umane adulte. Din punct de vedere istoric, bazele concepţiei inimii ca organ postmitotic diferenţiat terminal, incapabil de regenerare, pot fi urmărite încă de la mijlocul anilor 1920.215 S-a stabilit dogma că inima postnatală este compusă dintr-un număr fix de miocite şi că, dacă miocitele mor, acestea se pierd definitiv, iar miocardul trebuie să îşi menţină numărul de celule vitale cu roluri vitale. Miocitele rămase nu pot fi declanşate în faza de replicare;210 ele continuă să-şi îndeplinească funcţia fiziologică, suferă hipertrofie celulară şi în cele din urmă mor.217 Pe baza acestei paradigme, s-a presupus că vârsta miocitelor, organul şi organismul coincid, ceea ce implică faptul că miocitele la oameni pot avea o durată de viaţă care depăşeşte zeci de ani până la 1070 de ani. reexaminaţi această viziune destul de neobişnuită asupra biologiei inimii şi a homeostaziei cardiace. În mod remarcabil, nu există o singură dovadă care să demonstreze incapacitatea inimii de a-şi înlocui miocitele muritoare. Pare destul de extravagant faptul că cardiomiocitele se pot contracta de 70 de ori pe minut timp de 100 de ani şi continuă să fie funcţionale. În această perioadă, acestea s-ar fi contractat de 3,7 miliarde de ori şi ar fi încă operaţionale. Dacă acesta ar fi cazul, miocitele adulte ar fi în esenţă celule nemuritoare. Această viziune nerealistă asupra inimii formează baza cunoştinţelor noastre limitate despre

funcţia CPC-urilor umane rezidente şi rolul lor potenţial în schimbarea şi regenerarea celulelor cardiace.

Miocitele umane mai mari de 30.000 gm3 nu pot reintra în ciclul celular şi prolifera.163 Miocitele ciclice sunt mici şi mononucleate. Ar fi ineficient ca miocitele mari să se dividă o dată sau cel mult de două ori pentru a extinde masa cardiacă. Greutatea inimii la om poate creşte de aproape trei ori, atingând valori de 1000 g sau mai mari.218-221 Insuficienţa cardiacă prezintă de obicei creşteri ale numărului de miocite care variază de la 20% la 100% sau mai mult.218-223 Acest fenomen nu este afectat de vârstă; într-o analiză a 7112 inimi umane, de la naştere până la vârsta de 110 ani, Linzbach a arătat că formele extreme de hipertrofie a organelor sunt detectabile până în a noua decadă de viaţă, iar greutăţile inimii de 500 şi 600 g sunt prezente la pacienţii cu vârsta de 100 de ani şi peste. În mod surprinzător, în ciuda faptului că persistă controversa privind regenerarea miocardică, mai multe tipuri distincte de CPC au fost revendicate de diferite laboratoare cu valori care ar transforma inima dintr-un organ postmitotic în cel mai auto-reînnoitor organ din organism. Aceste incertitudini întăresc nevoia de a dobândi cunoştinţe fundamentale privind creşterea şi diferenţierea CPC-urilor.

Înţelegerea funcţiei CPC este critică pentru implementarea CPC-urilor în tratamentul zilnic al inimii umane decompensate cronic. De fapt, inima aparţine acum grupului de organe care se reînnoiesc constant, unde capacitatea de a înlocui celulele depinde de persistenţa unui

compartiment de celule stem.109,110'225-231 Regenerarea se conformează unui arhetip ierarhic în care celulele stem care se divid încet dau naştere unei celule stem în plină desfăşurare, linie-restricţionată, care apoi devin un progenitor-precursor foarte proliferat. celule, care ajung în cele din urmă la diferenţierea terminală şi oprirea creşterii.231-234 Celulele stem au o înclinaţie mare la diviziunea celulară şi această proprietate este menţinută pe toată durata de viaţă a organului şi a organismului.227•228•230•233•234 În schimb, celulele mai puţin primitive, tranzitorii de amplificare, reprezintă un grup de celule de divizare limitată care au o capacitate de proliferare limitată. Celulele de amplificare se divid şi se diferenţiază concomitent,225'228'235-237, iar când se ajunge la diferenţierea completă, capacitatea de replicare se pierde definitiv. Aceasta formează fundamentul unui nou

paradigmă a inimii în care CPC-urile rezidente multipotente sunt implicate în rotaţia constantă a miocitelor, EC, SMC şi fibroblaste (Figura 4-16). Recunoaşterea faptului că CPC-urile activate se translocă în zonele de nevoie unde cresc şi se diferenţiază face ca posibilitatea regenerării miocardice să fie o realitate fezabilă. Teoretic, într-un mod comparabil cu HSC-urile care repopulează şi reconstituie complet măduva osoasă ablată, 238-239 CPC-urile pot fi capabile să reconstruiască miocardul deteriorat şi să transforme o inimă grav bolnavă într-o inimă funcţională fiziologic.

Recunoaşterea faptului că miocardul atrial şi ventricular adult conţine un grup de CPC care se auto-reînnoiesc, clonogene şi multipotenţi in vitro şi regenerează cardiomiocite şi vasele coronare in vivo a ridicat o oportunitate fără precedent de a repara inima bolnavă. reconstituie miocardul pierdut.25 Alternativ, porţiuni de miocard infarctat sau lezat pot fi restaurate prin activarea citokinelor CPC rezidente, care

migrează la locul leziunii unde ulterior formează miocite şi structuri vasculare.80-81 În cele din urmă, ţesutul lezat este înlocuit cu un miocard nou competent funcţional. Aceste două forme de terapie nu se exclud reciproc şi de fapt se completează reciproc. Într-o inimă sever epuizată din compartimentul său CPC, identificarea şi extinderea CPC-urilor rămase poate fi o opţiune preferabilă în timp ce, în prezenţa unui pool CPC relativ intact, administrarea de citokine poate fi la fel de eficientă ca implantarea directă a celulelor. În mod colectiv, descoperirile la animalele mici şi mari sunt încurajatoare, dar au lăsat fără răspuns întrebarea dacă celulele disponibile în prezent pentru regenerarea miocardică posedă proprietatea inerentă de a se maturiza în miocite adulte şi de a forma cadrul vascular necesar pentru oxigenarea miocardului în curs de dezvoltare. Aceste aspecte importante constituie ţinta cercetărilor viitoare, care vizează identificarea de noi strategii pentru tratamentul insuficienţei cardiace cronice de origine ischemică şi nonischemică.

REFERINȚE

Lopez, LR, Shocket, AL, Stanford, RE, et al. (1980). Implicarea gastrointestinală în vasculita leucocitoclastică şi poliarterita nodoasă. J Rheumatol, 7, 677-684.

Saegusa, M., Takano, Y., & Okudaira, M. (1993). Infarctul hepatic uman: studii histopatologice şi angiologice post-mortem. Liver, 1993, 239-245.

Watanabe, K., Abe, H., Mishima, T., et al. (2003). Sindromul de suprapunere a poliangitei: un caz fatal combinat cu purpură Henoch-Schonlein la adulţi şi poliarterita nodoasă. Pathol Int, 53, 569-573.

Adzick, NS şi Lorenz, HP (1994). Celulele, matricea, factorii de creştere şi chirurgul. Biologia reparării rănilor fetale fără cicatrici. Ann Surg, 220, 10-18.

Mackool, RJ, Gittes, GK şi Longaker, MT (1998). Vindecare fără cicatrice: rana fetală. Clin Plast Surg, 25, 357-361.

Ferguson, MW şi O'Kane, S. (2004). Vindecare fără cicatrice: de la mecanismele embrionare la intervenţia terapeutică pentru adulţi. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 359, 839-850.

Chen, W., Fu, X., Ge, S., şi colab. (2005). Ontogenia expresiei factorului de creştere transformator-^ şi a receptorilor săi şi posibila relaţie a acestora cu vindecarea fără cicatrici în pielea fetală umană. Wound Repair Regen, 13, 68-75.

Beddington, RS şi Robertson, EJ (1989). O evaluare a potenţialului de dezvoltare al celulelor stem embrionare în embrionul de şoarece în gestaţie. Development, 105, 733-737.

Wollert, KC, Meyer, GP, Lotz, J., et al. (2004). Transferul intra-coronar de celule ale măduvei osoase autologe după infarctul miocardic: studiul clinic controlat randomizat BOOST. Lancet, 364, 141-148.

Kinnaird, T., Stabile, E., Burnett, MS, et al. (2004). Celulele derivate din măduva osoasă pentru îmbunătăţirea dezvoltării colaterale: mecanisme, date despre animale şi experienţe clinice iniţiale. Circ Res, 95, 354-363.

Kinnaird, T., Stabile, E., Burnett, MS, et al. (2004). Celulele stromale derivate din măduvă exprimă gene care codifică un spectru larg de citokine arteriogenice şi promovează arteriogeneza in vitro şi in vivo prin mecanisme paracrine. Circ Res, 94, 678-685.

Yoon, YS, Wecker, A., Heyd, L., şi colab. (2005). Noi celule stem multipotente extinse clonal din măduva osoasă umană regenerează miocardul după infarctul miocardic. J Clin Invest, 115, 326-338.

Hierlihy, AM, Seale, P., Lobe, CG şi colab. (2002). Inima postnatală conţine o populaţie de celule stem miocardice. FEBS Lett, 530, 239-243.

Beltrami, AP, Barlucchi, L., Torella, D., et al. (2003). Celulele stem cardiace adulte sunt multipotente şi susţin regenerarea miocardică. Cell, 114, 763-766.

Oh, H., Bradfute, SB, Gallardo, TD şi colab. (2003). Celulele progenitoare cardiace din miocardul adult: homing, diferenţiere şi fuziune după infarct. Proc Natl Acad Sci USA, 100, 12313-12318.

Matsuura, K., Nagai, T., Nishigaki, N., et al. (2004). Celulele cardiace adulte Sea-1 pozitive se diferenţiază în cardiomiocite batătoare. J Biol Chem, 279, 11384-11391.

Martin, CM, Meeson, AP, Robertson, SM şi colab. (2004). Expresia persistentă a transportorului casetei care leagă ATP. Abcg2 identifică celulele SP cardiace în inima în curs de dezvoltare şi în inima adultă. Dev Biol, 265, 262-275.

Messina, E., De Angelis, L., Frati, G., et al. (2004). Izolarea şi extinderea celulelor stem cardiace adulte din inima umană şi murină. Circ Res, 95, 911-921.

Pfister, O., Mouquet, F., Jain, M., et al. (2005). Celulele populaţiei cardiace CD31-, dar nu şi CD31+ prezintă o diferenţiere cardiomiogenă funcţională. Circ Res, 97, 52-61.

Laugwitz, KL, Moretti, A., Lam, J., et al. (2005). Isl1+cardioblastele postnatale intră în linii de cardiomiocite complet diferenţiate. Nature, 433, 585-587.

Rosenblatt-Velin, N., Lepore, MG, Cartoni, C., et al. (2005). FGF-2 controlează diferenţierea precursorilor cardiaci rezidenţi în cardiomiocite funcţionale. J Clin Invest, 115, 1724-1733.

Tomita, Y., Matsumura, K., Wakamtsu, Y., şi colab. (2005). Celulele crestei neurale cardiace contribuie la celula stem multipotentă latentă din inima mamiferelor. J Cell Biol, 170, 1135-1146.

Smith, RR, Barile, L., Cho, HC, et al. (2007). Potenţialul de regenerare al celulelor derivate din cardiosferă s-a extins din probele de biopsie endomiocardică percutanată. Circulation, 115, 896-908.

Anversa, P., Kajstura, J., & Leri, A. (2007). Dacă pot opri o inimă să nu se rupă. Circulation, 115, 829-832.

Bearzi, C., Rota, M., Hosoda, T., et al. (2007). Celule stem cardiace umane. Proc Natl Acad Sci USA, 104, 14068-14073.

Pasumarthi, KB şi Field, LJ (2002). Reglarea ciclului celular al cardiomiocitelor. Circ Res, 69 90, 1044-1054.

Nakajima, H., Nakajima, HO, Dembowsky, K., şi colab. (2006). Activarea ciclului celular al cardiomiocitelor ameliorează fibroza în atriu. Circ Res, 98, 141-148.

Rubart, M. şi Field, LJ (2006). Regenerarea cardiacă: repopularea inimii. Annu Rev I Physiol, 68, 29-49.

Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., şi colab. (2001). Celulele măduvei osoase regenerează miocardul infarct. Nature, 410, 701-705.

Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., şi colab. (2001). Celulele de măduvă osoasă mobilizate repară 4 în inima infarctată, îmbunătăţind funcţia şi supravieţuirea. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 10344-10349.

Kawada, H., Fujita, J., Kinjo, K., et al. (2004). Celulele stem mezenchimale nehematopoietice pot fi mobilizate şi diferenţiate în miocite cardio după infarctul miocardic. Sânge, 104, 3581-3587.

Anversa, P., Sussman, MA şi Bolli, R. (2004). Progrese genetice moleculare în medicina cardiovasculară: concentrare pe miocit. Circulation, 109, 2832-2838.

Kajstura, J., Rota, M., Whang, B., şi colab. (2005). Celulele măduvei osoase se diferenţiază în liniile de celule cardiace după infarct, independent de fuziunea celulară. Circ Res, 96, 127-137.

Anversa, P., Leri, A., & Kajstura, J. (2006). Regenerarea cardiacă. J Am Coll Cardiol, 47, 1769-1776.

Rota, M., Kajstura, J., Hosoda, T., et al. (2007). Celulele măduvei osoase adoptă soarta cardiomiogenă in vivo. Proc Natl Acad Sci USA, 104, 17783-17788.

Sussman, MA şi Murry, CE (2008). Oasele de disconfort: celule derivate din măduvă în regenerarea miocardică. J Mol Cell Cardiol, 44, 950-953.

Wagers, AJ, Sherwood, RI, Christensen, JL, et al. (2002). Puţine dovezi pentru plasticitatea dezvoltării celulelor stem hematopoietice adulte. Science, 297, 2256-2259.

Murry, CE, Soonpaa, MH, Reinecke, H., şi colab. (2004). Celulele stem hematopoietice nu se transdiferenţiază în miocite cardiace în infarctele miocardice. Nature, 428, 664-668.

Balsam, LB, Wagers, AJ, Christensen, JL şi colab. (2004). Celulele stem hematopoietice adoptă destinele hematopoietice mature în miocardul ischemic. Nature, 428, 668-673.

Nygren, JM, Jovinge, S., Breitbach, M., et al. (2004). Celulele hematopoietice derivate din măduva osoasă generează cardiomiocite la o frecvenţă scăzută prin fuziunea celulară. Nat Med, 10, 494-501.

Laflamme, MA şi Murry, CE (2005). Regenerarea inimii. Nat Biotechnol, 23, 845-856.

Murry, CE, Reinecke, H. şi Pabon, LM (2006). Lacune de regenerare: observaţii privind celulele stem şi repararea cardiacă. J Am Coll Cardiol, 47, 1777-1785.

Reinecke, H., Minami, E., Zhu, WZ, şi colab. (2008). Diferenţierea şi transdiferenţierea cardiogenă a celulelor progenitoare. Circ Res, 103, 1058-1071.

Scherschel, JA, Soonpaa, MH, Srour, EF şi colab. (2008). Celulele adulte derivate din măduva osoasă nu dobândesc atribute funcţionale ale cardiomiocitelor atunci când sunt transplantate în miocardul peri-infarct. Mol Ther, 16, 1129-1137.

Leri, A., Kajstura, J., & Anversa, P. (2005). Celulele stem cardiace şi mecanismele de regenerare a miocardului. Physiol Rev, 85, 1373-1416.

Strauer, BE, Brehm, M., Zeus, T., et al. (2002). Repararea miocardului infarctat prin transplant autolog de celule mononucleare de măduvă osoasă intracoronară la om. Tiraj, 106, 1913-1918.

Assmus, B., Schachinger, V., Teupe, C., et al. (2002). Transplantul de celule progenitoare şi îmbunătăţirea regenerării în infarctul miocardic acut (TOPCARE-AMI). Tiraj, 106, 3009-3017.

Britten, MB, Abolmaali, ND, Asmus, B., şi colab. (2003). Remodelarea infarctului după tratamentul cu celule progenitoare intracoronare la pacienţii cu infarct miocardic acut (TOPCARE-AMI): perspective mecanice din imagistica prin rezonanţă magnetică cu contrast în serie. Circulation, 108, 2212-2218.

Perin, EX, Dohmann, HF, Borojevic, R., şi colab. (2003). Transendocardic, transplant autologe de celule de măduvă osoasă pentru insuficienţă cardiacă ischemică cronică severă. Circulation, 107, 2294-2302.

Schachinger, V., Assmus, B., Britten, MB, et al. (2004). Transplantul de celule progenitoare şi îmbunătăţirea regenerării în infarctul miocardic acut: rezultatele finale pe un an ale studiului TOPCARE-AMI. J Am Coll Cardiol, 44, 1690-1699.

Wollert, KC, Meyer, GP, Lotz, J., et al. (2004). Transferul de celule ale măduvei osoase autologe intracoronarian după infarctul miocardic: studiul clinic controlat randomizat BOOST. Lancet, 364, 141-148.

Dohmann, HF, Perin, EC, Takya, CM, şi colab. (2005). Injecţia transendocardică cu celule mononucleare autologe în măduva osoasă în insuficienţa cardiacă ischemică: constatări anatomopatologice şi imunohistochimice postmortem. Circulation, 112, 521-526.

Strauer, BE, Brehm, M., Zeus, T., et al. (2005). Regenerarea muşchiului cardiac infarct uman prin transplantul de celule de măduvă osoasă autologă intracoronară în boala coronariană cronică: studiul IACT. J Am Coll Cardiol, 46, 1651-1658.

Erbs, S., Linke, A., Adams, V., et al. (2005). Transplantul de celule progenitoare derivate din sânge după recanalizarea ocluziei cronice a arterei coronare: primul studiu randomizat şi controlat cu placebo. Circ Res, 97, 756-762.

Meyer, GP, Wollert, KC, Lotz, J., şi colab. (2006). Transferul intracoronar de celule ale măduvei osoase după infarctul miocardic: date de urmărire la optsprezece luni din studiul randomizat, controlat BOOST (transferul măduvei osoase pentru a îmbunătăţi regenerarea infarctului cu supradenivelarea ST). Circulation, 113, 1287-1294.

Assmus, B., Honold, J., Schachinger, V., et al. (2006). Transplantul transcoronar de celule progenitoare după infarct miocardic. N Engl J Med, 355, 1222-1232.

Schachinger, V., Erbs, S., Elsasser, A., et al. (2006). Celulele progenitoare derivate din măduva osoasă intracoronară în infarctul miocardic acut. N Engl J Med, 355, 1210-1221.

Meluzin, J., Mayer, J., Groch, L., şi colab. (2006). Transplantul autolog de celule mononucleare de măduvă osoasă la pacienţii cu infarct miocardic acut: efectul dozei de celule transplantate asupra funcţiei miocardice. Am Heart J, 152, 975, 975.e15.

Assmus, B., Walter, DH, Lehmann, R., şi colab. (2006). Perfuzia intracoronariană a celulelor progenitoare nu este asociată cu dezvoltarea agravată a restenozei sau aterosclei.

progresia bolii rotice la pacienţii cu infarct miocardic acut. Eur Heart J, 27, 2989-2995.

Schachinger, V., Erbs, S., Elsasser, A., et al. (2006). Rezultat clinic îmbunătăţit după administrarea intracoronară a celulelor progenitoare derivate din măduva osoasă în infarctul miocardic acut: rezultatele finale pe 1 an ale studiului REPAIR-AMI. Eur Heart J, 27, 27752783.

Losordo, DW, Schatz, RA, White, CJ şi colab. (2007). Transplantul intramiocardic de celule stem autologe CD34+ pentru angina pectorală intratabilă: un studiu controlat randomizat, dublu-orb, de fază I/IIa. Circulation, 115, 3165-3172.

Martin-Rendon, E., Brunskill, SJ, Hyde, CJ, et al. (2008). Celulele stem autologe ale măduvei osoase pentru tratarea infarctului miocardic acut: o revizuire sistematică. Eur Heart J, 29, 1807-1818.

Abdel-Latif, A., Bolli, R., Tleyjeh, IM, et al. (2007). Celule adulte derivate din măduva osoasă pentru repararea cardiacă: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Arch Intern Med, 167, 989997.

Kang, S., Yang, YJ, Li, CJ şi colab. (2008). Efectele celulelor autologe ale măduvei osoase intracoronare asupra funcţiei ventriculare stângi în infarctul miocardic acut: o revizuire sistematică şi meta-analiză pentru studiile controlate randomizate. Coron Artery Dis, 19, 327335.

Herbots, L., D'hooge, J., Eroglu, E., şi colab. (2008). Funcţie regională îmbunătăţită după transferul autologe de celule stem derivate din măduva osoasă la pacienţii cu infarct miocardic acut: un studiu de imagistică randomizat, dublu-orb. Eur Heart J (Epub înainte de tipărire).

Anversa, P., Kajstura, J., Leri, A., et al. (2006). Viaţa şi moartea celulelor stem cardiace: o schimbare de paradigmă în biologia cardiacă. Circulation, 113, 1451-1463.

Anversa, P., Leri, A., Rota, M., et al. (2007). Revizuire concisă: celule stem, regenerare miocardică şi artefacte metodologice. Stem Cells, 25, 589-601.

Dimmeler, S. şi Leri, A. (2008). Îmbătrânirea şi boala ca modificatori ai eficacităţii terapiei celulare. Circ Res, 102, 1319-1330.

Mangi, AA, Noiseux, N., Kong, D., et al. (2003). Celulele stem mezenchimale modificate cu Akt previn remodelarea şi redau performanţa inimilor infarctate. Nat Med, 9, 1195-1201.

Gnecchi, M., He, H., Liang, OD, et al. (2005). Acţiunea paracrină reprezintă o protecţie marcată a inimii ischemice de către celulele stem mezenchimale modificate cu Akt. Nat Med, 11, 367-368.

Mirotsou, M., Zhang, Z., Deb, A., şi colab. (2007). Proteina 2 înrudită cu frizzled secretată (Sfrp2) este factorul paracrin eliberat de celule stem mezenchimale Akt-cheie care mediază supravieţuirea şi repararea miocardului. Proc Natl Acad Sci USA, 104, 1643-1648.

Phinney, DG şi Prockop, DJ (2007). Revizuire concisă: celule stem mezenchimale/multipotente stromale: starea de transdiferenţiere şi moduri de reparare a ţesuturilor - vederi curente. Stem Cells, 25, 2896-2902.

Cho, HJ, Lee, N., Lee, JY, et al. (2007). Rolul ţesuturilor gazdă pentru efecte umorale susţinute după transplantul de celule progenitoare endoteliale în inima ischemică. J Exp Med, 204, 3257-3269.

Gnecchi, M., Zhang, Z., Ni, A., şi colab. (2008). Mecanisme paracrine în semnalizarea şi terapia cu celule stem adulte. Circ Res, 103, 1204-1219.

Anversa, P., & Kajstura, J. (1998). Miocitele ventriculare nu sunt diferenţiate terminal în inima mamiferelor adulte. Circ Res, 83, 1-14.

Soonpaa, MH şi Field, LJ (1998). Sondaj de studii care examinează sinteza ADN-ului cardiomiocitelor la mamifere. Circ Res, 83, 15-26.

Wagers, AJ şi Weissman, IL (2004). Plasticitatea celulelor stem adulte. Cell, 116, 639-648.

Murry, CE, Field, LJ, & Menasche, P. (2005). Repararea cardiacă pe bază de celule: reflecţii la punctul de 10 ani. Circulation, 112, 3174-3183.

Rubart, M. şi Field, LJ (2006). Regenerarea cardiacă: repopularea inimii. Annu Rev Physiol, 68, 29-49.

Urbanek, K., Rota, M., Cascapera, S., et al. (2005). Celulele stem cardiace posedă sisteme receptor-factori de creştere care, după activare, regenerează miocardul infarctat, îmbunătăţind funcţia ventriculară şi supravieţuirea pe termen lung. Circ Res, 97, 663-673.

Linke, A., Muller, P., Nurzynska, D., şi colab. (2005). Celulele stem din inima câinelui sunt auto-reînnoitoare, clonogene şi multipotente şi regenerează miocardul infarctat, îmbunătăţind funcţia cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 102, 8966-8971.

Tillmanns, J., Rota, M., Hosoda, T., şi colab. (2008). Formarea arterelor coronare mari de către celulele progenitoare cardiace. Proc Natl Acad Sci USA, 105, 1668-1673.

Rota, M., Padin-Iruegas, ME, Misao, Y., et al. (2008). Activarea locală sau implantarea celulelor progenitoare cardiace salvează miocardul infarct cicatrizat, îmbunătăţind funcţia cardiacă. Circ Res, 103, 107-116.

Murasawa, S., Kawamoto, A., Horii, M., et al. (2005). Angajamentul translineaj dependent de nişă al celulelor progenitoare endoteliale, nu fuziunea celulară în general, în celulele liniei miocardice. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 25, 1388-1394.

Iwasaki, H., Kawamoto, A., Ishikawa, M., et al. (2006). Contribuţia dependentă de doză a transplantului de celule CD34 pozitive la vasculogeneza şi cardiomiogeneza concomitentă pentru recuperarea funcţională regenerativă după infarctul miocardic. Circulaţie, 113, 1311-1325.

Kawamoto, A., Iwasaki, H., Kusano, K., et al. (2006). Celulele CD34-pozitive prezintă potenţă şi siguranţă crescute pentru neovascularizarea terapeutică după infarctul miocardic în comparaţie cu celulele mononucleare totale. Circulation, 114, 2163-2169.

Tamaki, T., Akatsuka, A., Okada, Y., şi colab. (2008). Formarea cardiomiocitelor de către celulele stem multi-miogenice derivate din muşchiul scheletic după transplantul în miocard infarct. PLoS One, 3, e1789.

Dutt, P., Wang, JF, & Groopman, JE (1998). Factorul 1 alfa derivat din celulele stromale şi factorul de celule stem / ligand de kit împărtăşesc căile de semnalizare în progenitorii hemopoietici: un mecanism potenţial pentru inducerea cooperantă a chemotaxiei. J Immunol, 161, 36523658.

Shen, H., Cheng, T., Olszak, I., şi colab. (2001). Desensibilizarea CXCR-4 este asociată cu localizarea tisulară a celulelor progenitoare hemopoietice. J Immunol, 166, 5027-5033.

Epstein, RJ (2004). Calea chimiotactică CXCL12-CXCR4 ca ţintă a terapiilor adjuvante pentru cancerul de sân. Nat Rev Cancer, 4, 901-909.

Avigdor, A., Goichberg, P., Shivtiel, S., et al. (2004). CD44 şi acidul hialuronic cooperează cu SDF-1 în traficul de celule progenitoare CD34+ umane către măduva osoasă. Sânge, 103, 2981-2990.

Ceradini, DJ, Kulkarni, AR, Callaghan, MJ şi colab. (2004). Traficul de celule progenitoare este reglat de gradienţi hipoxici prin inducerea HIF-1 a SDF-1. Nat Med, 10, 858-864.

Quesenberry, PJ, Colvin, G. şi Abedi, M. (2005). Perspectivă: concepte fundamentale şi clinice privind homing-ul şi grefarea celulelor stem: o călătorie către nişe şi nu numai. Exp Hematol, 33, 9-19.

Kucia, M., Reca, R., Miekus, K., et al. (2005). Traficul de celule stem normale şi metastazarea celulelor stem canceroase implică mecanisme similare: rolul pivot al axei SDF-1-CXCR4. Stem Cells, 23, 879-894.

Zagzag, D., Krishnamachary, B., Yee, H., şi colab. (2005). Expresia factorului 1 alfa şi CXCR4 derivat din celulele stromale în hemangioblastom şi carcinomul celulelor renale clare: pierderea funcţiei von Hippel-Lindau induce expresia unui ligand şi a receptorului acestuia. Cancer Res, 65, 6178-6188.

Foudi, A., Jarrier, P., Zhang, Y., şi colab. (2006). Retenţie redusă a celulelor hematopoietice radioprotectoare în micromediul măduvei osoase la şoarecii himeric CXCR4-/-. Sânge, 107, 2243-2251.

Ceradini, DJ şi Gurtner, GC (2005). Căminul la hipoxie: HIF-1 ca mediator al recrutării celulelor progenitoare în ţesutul lezat. Trends Cardiovasc Med, 15, 57-63.

Scharner, D., Rossig, L., Carmona, G., et al. (2009). Caspaza-8 este implicată în funcţiile celulelor progenitoare care promovează neovascularizarea. Arterioscler Tromb Vasc Biol, Epub înainte de tipărire.

Gonzalez, A., Rota, M., Nurzynska, D., et al. (2008). Activarea celulelor progenitoare cardiace inversează fenotipul senescent al inimii şi prelungeşte durata de viaţă. Circ Res, 102, 597-606.

Cheng, W., Reiss, K., Li, P., şi colab. (1996). Îmbătrânirea nu afectează activarea sistemului autocrin al factorului de creştere asemănător insulinei miocite-1 după infarct şi insuficienţă ventriculară la şobolanii Fischer 344. Circ Res, 78, 536-546.

Abbott, JD, Huang, Y., Liu, D., şi colab. (2004). Factorul 1alfa derivat din celulele stromale joacă un rol critic în recrutarea celulelor stem către inimă după infarct miocardic, dar nu este suficient pentru a induce homing în absenţa leziunii. Circulaţie, 110, 3300-3305.

Gude, NA, Emmanuel, G., Wu, W., et al. (2008). Activarea semnalizării de protecţie mediată de Notch în miocard. Circ Res, 102, 1025-1035.

Urbanek, K., Cesselli, D., Rota, M., et al. (2006). Nişele de celule stem cardiace controlează cardiomiogeneza în inima şoarecelui adult. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 9226-9231.

Qin, G., Ii, M., Silver, M., şi colab. (2006). Perturbarea funcţională a integrinei alfa4 mobilizează progenitorii endoteliali derivaţi din măduva osoasă şi creşte neovascularizarea ischemică. J Exp Med, 203, 153-163.

Whetton, AD şi Graham, GJ (1999). Homing şi mobilizare în nişa celulelor stem. Trends Cell Biol, 9, 233-238.

Imai, K., Kobayashi, M., Wang, J., şi colab. (1999). Migrarea transendotelială selectivă a celulelor progenitoare hematopoietice: un rol în homing-ul celulelor progenitoare. Blood, 93, 149156.

Szilvassy, SJ, Meyerrose, TE, Ragland, PL şi colab. (2001). Proprietăţi diferenţiale de localizare şi grefă ale celulelor progenitoare hematopoietice din măduva osoasă murine, sângele periferic mobilizat şi ficatul fetal. Blood, 98, 2108-2115.

Lapidot, T., & Petie, I. (2002). Înţelegerea actuală a mobilizării celulelor stem: rolurile chemokinelor, enzimelor proteolitice, moleculelor de adeziune, citokinelor şi celulelor stromale. Exp Hematol, 30, 973-981.

Calvi, LM, Adams, GB, Weibrecht, KW, et al. (2003). Celulele osteoblastice reglează nişele celulelor stem hematopoietice. Nature, 23, 841-846.

Moore, KA şi Lemischka, IR (2004). „Legaţi" nişa hematopoietică. Cell, 118, 139-140.

Arai, F., Hirao, A., Ohmura, M., et al. (2004). Semnalizarea Tie2/angiopoietină-1 reglează liniştea celulelor stem hematopoietice în nişa măduvei osoase. Cell, 118, 149-161.

Lapidot, T., Dar, A., & Kollet, O. (2005). Cum îşi găsesc celulele stem drumul spre casă? Sânge, 106, 1901-1910.

Adams, GB, Chabner, KT, Alley, IR, şi colab. (2006). Grefarea celulelor stem la nişa endostală este specificată de receptorul sensibil la calciu. Nature, 439, 599-603.

Song, X., Zhu, CH, Doan, C., şi colab. (2002). Celulele stem ale liniei germinale ancorate de joncţiuni aderente în nişele ovarelor Drosophila. Ştiinţă, 296, 1855-1857.

Perez-Moreno, M., Jamora, C., & Fuchs, E. (2003). Afaceri lipicioase: orchestrarea semnalelor celulare la joncţiunile aderente. Cell, 112, 535-548.

Cancelas, JA, Koevoet, WL, de Koning, AE, et al. (2000). Joncţiunile gap Connexin-43 sunt implicate în suportul stromal care exprimă multiconexină al progenitorilor hemopoietici şi al celulelor stem. Sânge, 96, 498-505.

Presley, CA, Lee, AW, Kastl, B., et al. (2005). Expresia conexinei-43 în măduva osoasă este critică pentru regenerarea hematopoietică după chimioterapie. Cell Commun Adhes, 12, 307-317.

Yin, T. şi Li, L. (2006). Nişele celulelor stem în os. J Clin Invest, 116, 1195-1201.

Kiel, MJ şi Morrison, SJ (2008). Incertitudine în nişele care menţin celulele stem hematopoietice. Nat Rev Immunol, 8, 290-301.

Doetsch, F. (2003). O nişă pentru celulele stem neuronale adulte. Curr Opin Genet Dev, 13, 543550.

Ma, DK, Ming, GL şi Song, H. (2005). Influenţe gliale asupra dezvoltării celulelor stem neuronale: nişe celulare pentru neurogeneza adultului. Curr Opin Neurobiol, 15, 514-520.

Tavazoie, M., Van der Veken, L., Silva-Vargas, V., et al. (2008). O nișă vasculară specializată pentru celule stem neuronale adulte. Cell Stem Cell, 3, 279-288.

Leri, A., Kajstura, J., & Anversa, P. (2005). Înșelăciune de identitate: nu este o crimă pentru o celulă stem. Fiziologie (Bethesda), 20, 162-168.

Frisch, SM și Screaton, RA (2001). Mecanisme anoikis. Curr Opin Cell Biol, 13, 555-562.

Reddig, PJ și Juliano, RL (2005). Agățarea de viață: adeziunea celulei la matrice și supraviețuirea celulelor. Cancer Metastasis Rev, 24, 425-439.

Chiarugi, P., & Giannoni, E. (2008). Anoikis: un program de moarte necesar pentru celulele dependente de ancorare. Biochem Pharmacol, 76, 1352-1364.

Geiger, H. și Van Zant, G. (2002). Îmbătrânirea celulelor stem limfo-hematopoietice. Nat Immunol, 3, 329-333.

Roeder, I., Kamminga, LM, Braesel, K., et al. (2005). Hematopoieza clonală competitivă în himerele de șoarece explicată printr-un model stocastic de organizare a celulelor stem. Sânge, 106, 609-616.

Pfeffer, MA, & Braunwald, E. (1990). Remodelarea ventriculară după infarct miocardic. Observații experimentale și implicații clinice. Circulation, 81, 1161-1172.

Braunwald, E. (2008). Biomarkeri în insuficiența cardiacă. NEngl J Med, 358, 2148-2159.

Braunwald, E. (2008). Managementul insuficienței cardiace: trecut, prezent și viitor. Circ Heart Fail, 1, 58-62.

Anversa, P., Leri, A., Beltrami, CA, et al. (1998). Moartea și creșterea miocitelor în inima în deficiență. Lab Invest, 78, 767-786.

Anversa, P., & Olivetti, G. (2002). În E. Page, HA Fozzard și RJ Solaro (eds.). Manual de fiziologie, secțiunea 2: sistemul cardiovascular: baza celulară a inimii a creșterii miocardice fiziologice și patologice (vol. 1). New York: Oxford University Press.

Nadal-Ginard, B., Kajstura, J., Leri, A., et al. (2003). Moartea, creșterea și regenerarea miocitelor în hipertrofia și insuficiența cardiacă. Circ Res, 92, 139-150.

Hitchon, C., Wong, K., Ma, G., și colab. (2002). Producția indusă de hipoxie a factorului 1 derivat din celulele stromale (CXCL12) și a factorului de creștere endotelial vascular de către fibroblastele sinoviale. Arthritis Rheum, 46, 2587-2597.

Greijer, AE, van der Groep, P., Kemming, D., et al. (2005). Reglarea în sus a expresiei genelor prin hipoxie este mediată predominant de factorul 1 inductibil de hipoxie (HIF-1). J Pathol, 206, 291-304.

Zhang, G., Nakamura, Y., Wang, X., şi colab. (2007). Eliberarea controlată a factorului 1 alfa derivat din celulele stromale in situ creşte migrarea celulelor c-kit+ către inima infarctată. Tissue Eng, 13, 2063-2071.

Burger, JA, & Peled, A. (2009). Antagonişti CXCR4: vizează micromediul în leucemie şi alte tipuri de cancer. Leucemie, 23, 43-52.

Urbich, C. şi Dimmeler, S. (2004). Celulele progenitoare endoteliale: caracterizare şi rol în biologia vasculară. Circ Res, 95, 343-353.

Walter, DH, Haendeler, J., Reinhold, J., et al. (2005). Semnalizarea afectată CXCR4 contribuie la capacitatea redusă de neovascularizare a celulelor progenitoare endoteliale de la pacienţii cu boală coronariană. Circ Res, 97, 1142-1151.

Grunewald, M., Avraham, I., Dor, Y., et al. (2006). Neovascularizarea adultă indusă de VEGF: recrutarea, reţinerea şi rolul celulelor accesorii. Cell, 124, 175-189.

Morrison, SJ, Prowse, KR, Ho, P., şi colab. (1996). Activitatea telomerazei în celulele hematopoietice este asociată cu potenţialul de auto-reînnoire. Imunitatea, 5, 207-216.

Allsopp, RC, Morin, GB, DePinho, R., et al. (2003). Telomeraza este necesară pentru a încetini scurtarea telomerilor şi pentru a extinde durata de viaţă replicativă a HSC în timpul transplantului în serie. Sânge, 102, 517-520.

Lansdorp, PM (2005). Rolul telomerazei în celulele stem hematopoietice. Ann NY Acad Sci, 1044, 220-227.

Lansdorp, PM (2008). Telomeri, celule stem şi hematologie. Sânge, 111, 1759-1766.

Aubert, G. şi Lansdorp, PM (2008). Telomerii şi îmbătrânirea. Physiol Rev, 88, 557-579.

Kim, SH, Kaminker, P. şi Campisi, J. (2002). Telomeri, îmbătrânire şi cancer: în căutarea unui final fericit. Oncogene, 21, 503-511.

Campisi, J. (2005). Celulele senescente, suprimarea tumorii şi îmbătrânirea organismului: cetăţeni buni, vecini răi. Cell, 120, 513-522.

Finkel, T., Serrano, M., & Blasco, MA (2007). Biologia comună a cancerului şi a îmbătrânirii. Nature, 448, 767-774.

Serrano, M., & Blasco, MA (2007). Cancer şi îmbătrânire: mecanisme convergente şi divergente. Nat Rev Mol Cell Biol, 8, 715-722.

Lee, HW, Blasco, MA, Gottlieb, GJ şi colab. (1998). Rolul esenţial al telomerazei de şoarece în organele foarte proliferative. Nature, 392, 569-574.

Samper, E., Fernandez, P., Eguia, R., et al. (2002). Capacitatea de repopulare pe termen lung a celulelor stem hematopoietice murine cu deficit de telomerază. Blood, 99, 2767-2775.

Hao, LY, Armanios, M., Strong, MA, et al. (2005). Telomerii scurti, chiar şi în prezenţa telomerazei, limitează capacitatea de reînnoire a ţesuturilor. Cell, 123, 1121-1131.

Ju, Z., Jiang, H., Jaworski, M., şi colab. (2007). Disfuncţia telomerilor induce modificări ale mediului care limitează funcţia şi grefarea celulelor stem hematopoietice. Nat Med, 13, 742-747.

Leri, A., Franco, S., Zacheo, A., et al. (2003). Ablaţia telomerazei şi pierderea telomerilor duce la dilatare cardiacă şi insuficienţă cardiacă asociată cu reglarea p53. EMBO J, 22, 131-139.

Leri, A., Kajstura, J., Nadal-Ginard, B., et al. (2004). Unora le place plasticul. Circ Res, 94, 132-134.

Flores, I., Cayuela, ML, & Blasco, MA (2005). Efectele telomerazei şi lungimii telomerilor asupra comportamentului celulelor stem epidermice. Science, 309, 1253-1256.

Greenwood, MJ şi Lansdorp, PM (2003). Biologia telomerilor, telomerazei şi celulelor stem hematopoietice. Arch Med Res, 34, 489-495.

de Lange, T. (2004). Buclele T şi originea telomerilor. Nat Rev Mol Cell Biol, 5, 323-329.

Blasco, MA (2005). Telomerii şi bolile umane: îmbătrânirea, cancerul şi nu numai. Nat Rev Genet, 6, 611-622.

Campisi, J. (2002). Cancer şi îmbătrânire: yin, yang şi p53. Sci Aging Knowledge Environ, 2002, pe1.

Sharpless, NE şi DePinho, RA (2004). Telomeri, celule stem, senescenţă şi cancer. J Clin Invest, 113, 160-168.

Urbanek, K., Quaini, F., Tasca, G., et al. (2003). Formarea intensă de miocite din celulele stem cardiace în hipertrofia cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci US A, 100, 1044010445.

Chimenti, C., Kajstura, J., Torella, D., et al. (2003). Senescenţa şi moartea celulelor şi miocitelor primitive duc la îmbătrânirea cardiacă prematură şi la insuficienţă cardiacă. Circ Res, 93, 604-613.

Torella, D., Rota, M., Nurzynska, D., et al. (2004). Îmbătrânirea celulelor stem cardiace şi a miocitelor, insuficienţă cardiacă şi supraexprimare a factorului de creştere asemănător insulinei-1. Circ Res, 94, 514-524.

Urbanek, K., Torella, D., Sheikh, RF, şi colab. (2005). Regenerarea miocardică prin activarea celulelor stem cardiace multipotente în insuficienţa cardiacă ischemică. Proc Natl Acad Sci USA, 102, 8692-8697.

Anversa, P., Rota, M., Urbanek, K., et al. (2005). Îmbătrânirea miocardică - o problemă cu celulele stem. Basic Res Cardiol, 100, 482-493.

Kajstura, J., Rota, M., Urbanek, K., et al. (2006). Axa telomer-telomerazei şi inima. Antioxid Redox Signal, 8, 2125-2141.

Leri, A., Kajstura, J., Anversa, P., et al. (2008). Regenerarea miocardului şi repararea celulelor stem. Curr Probl Cardiol, 33, 91-153.

Vitullo, JC, Penn, MS, Rakusan, K., şi colab. (1993). Efectele hipertensiunii şi îmbătrânirii asupra densităţii arteriolare coronare. Hipertensiune arterială, 21, 406-414.

Rakusan, K., & Turek, Z. (1985). Efectul eterogenităţii distanţei capilare şi al consumului de O2-nepotrivirea fluxului sanguin asupra oxigenării miocardice. Adv Exp Med Biol, 191, 257-262.

Anversa, P., Capasso, JM, Ricci, R., et al. (1989). Analiza morfometrică a capilarelor coronariene în timpul creşterii fiziologice a miocardului şi hipertrofiei cardiace induse: o revizuire. Int J Microcirc Clin Exp, 8, 353-363.

Pietrzkowski, Z., Wernicke, D., Porcu, P., et al. (1992). Inhibarea proliferării celulare de către analogi peptidici ai factorului de creştere asemănător insulinei 1. Cancer Res, 52, 6447-6451.

Matsumoto, K. şi Nakamura, T. (2005). Mecanismele şi semnificaţia NK4 bifuncţională în tratamentul cancerului. Biochem Biophys Res Commun, 333, 316-327.

Larochelle, A., Krouse, A., Metzger, M., şi colab. (2006). AMD3100 mobilizează celulele stem hematopoietice cu capacitate de repopulare pe termen lung la primatele non-umane. Sânge, 107, 3772-3778.

Martinez-Agosto, JA, Mikkola, HK, Hartenstein, V., et al. (2007). Celula stem hematopoietică şi nişa ei: o vedere comparativă. Genes Dev, 21, 3044-3060.

Goldman, JM şi Horowitz, MM (2002). Registrul internaţional de transplant de măduvă osoasă. Int J Hematol, 76 (suppl 1), 393-397.

Karanes, C., Nelson, GO, Chitphakdithai, P., et al. (2008). Douăzeci de ani de transplant de celule hematopoietice de la donatori neînrudiţi pentru primitorii adulţi facilitat de Programul naţional de donatori de măduvă. Transplant de măduvă de sânge Biol, 14, 8-15.

Dorn, GW, II (2005). Creşterea fiziologică şi genele patologice în dezvoltarea cardiacă şi cardiomiopatie. Trends Cardiovasc Med, 15, 185-189.

Maltepe, E., & Simon, MC (1998). Oxigen, gene şi dezvoltare: o analiză a rolului reglării genei hipoxice în timpul dezvoltării vasculare murine. J Mol Med, 76, 391-401.

Gebb, SA şi Jones, PL (2003). Hipoxia şi morfogeneza ramificării pulmonare. Adv Exp Med Biol, 28, 133-137.

Tepper, OM, Capla, JM, Galiano, RD, et al. (2005). Vasculogeneza adultului are loc prin recrutarea in situ, proliferarea şi tubulizarea celulelor circulante derivate din măduva osoasă. Sânge, 105, 1068-1077.

Pennathur-Das, R., & Levitt, L. (1987). Creşterea eritropoiezei măduvei umane in vitro sub tensiuni fiziologice de oxigen este mediată de monocite şi limfocite T. Blood, 69, 899-907.

Scortegagna, M., Morris, MA, Oktay, Y., şi colab. (2003). Membrul familiei HIF EPAS1/ HIF-2alpha este necesar pentru hematopoieza normală la şoareci. Sânge, 102, 1634-1640.

Tomita, S., Ueno, M., Sakamoto, M., et al. (2003). Dezvoltare defectuoasă a creierului la şoarecii care nu au gena Hif-1alfa în celulele neuronale. Mol Cell Biol, 23, 6739-6749.

Germani, A., DiCarlo, A., Mangoni, A., et al. (2003). Factorul de creştere endotelial vascular modulează funcţia mioblastului schelet. Am J Pathol, 163, 1417-1428.

Loomes, KM, Underkoffler, LA, Morabito, J., et al. (1999). Expresia lui Jagged1 în inima în curs de dezvoltare a mamiferelor se corelează cu bolile cardiovasculare în sindromul Alagille. Hum Mol Genet, 8, 2443-2449.

Schroeder, T., Fraser, ST, Ogawa, M., şi colab. (2003). Proteina de legare a secvenţei semnalului de recombinare Jkappa modifică deciziile privind soarta celulelor mezodermice prin suprimarea cardiomiogenezei. Proc Natl Acad Sci USA, 100, 4018-4023.

Timmerman, LA, Grego-Bessa, J., Raya, A., et al. (2004). Notch promovează tranziţia epitelial-mezenchimală în timpul dezvoltării cardiace şi transformării oncogene. Genes Dev, 18, 99-115.

Fischer, A., Klattig, J., Kneitz, B., şi colab. (2005). Factorii de transcripţie de bază helix-buclă-helix sunt represori ai GATA4 şi GATA6 şi limitează expresia genei ţintă GATA ANF în inimile fetale. Mol Cell Biol, 25, 8960-8970.

Grego-Bessa, J., Luna-Zurita, L., del Monte, G., et al. (2007). Semnalizarea Notch este esenţială pentru dezvoltarea camerei ventriculare. Dev Cell, 12, 415-429.

Gustafsson, MV, Zheng, X., Pereira, T., şi colab. (2005). Hipoxia necesită semnalizare notch pentru a menţine starea nediferenţiată a celulei. Dev Cell, 9, 575-576.

Bray, SJ (2006). Semnalizarea notch: o cale simplă devine complexă. Nat Rev Mol Cell Biol, 7, 678-689.

Boni, A., Urbanek, K., Nascimbene, A., et al. (2008). Notch1 reglează soarta celulelor progenitoare cardiace. Proc Natl Acad Sci USA, 105, 15529-15534.

Tanigaki, K. şi Honjo, T. (2007). Reglarea dezvoltării limfocitelor prin semnalizarea Notch. Nat Immunol, 8, 451-456.

Kitamura, T., Kitamura, YI, Funahashi, Y., et al. (2007). O cale Foxo/Notch controlează diferenţierea miogenică şi specificarea tipului de fibre. J Clin Invest, 117, 24772485.

Conboy, IM şi Rando, TA (2002). Reglarea semnalizării Notch controlează activarea celulelor satelit şi determinarea soartei celulei în miogeneza postnatală. Dev Cell, 3, 397-409.

Conboy, IM, Conboy, MJ, Smythe, GM şi colab. (2003). Restaurarea potenţialului de regenerare a muşchilor îmbătrâniţi mediată de crestături. Science, 302, 1575-1577.

Carlson, ME, Hsu, M. şi Conboy, IM (2008). Dezechilibrul dintre pSmad3 şi Notch induce inhibitori CDK în celulele stem musculare vechi. Nature, 454, 528-532.

Tanaka, M., Chen, Z., Bartunkova, S., şi colab. (1999). Gena homeobox cardiacă Csx/ Nkx2.5 se află genetic în amonte de mai multe gene esenţiale pentru dezvoltarea inimii. Dezvoltare, 126, 1269-1280.

Beltrami, AP, Urbanek, K., Kajstura, J., et al. (2001). Dovezi că miocitele cardiace umane se divid după infarctul miocardic. N Engl J Med, 344, 1750-1757.

Dawn, B., Stein, AB, Urbanek, K., et al. (2005). Celulele stem cardiace administrate intravascular traversează bariera vasculară, regenerează miocardul infarctat şi îmbunătăţesc funcţia cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 102, 3766-3771.

Zuba-Surma, EK, Kucia, M., Dawn, B., şi colab. (2008). Celulele stem embrionare foarte mici (VSEL) pluripotente derivate din măduva osoasă sunt mobilizate după infarctul miocardic acut. J Mol Cell Cardiol, 44, 865-873.

Dawn, B., Tiwari, S., Kucia, MJ, et al. (2008). Transplantul de celule stem embrionare foarte mici derivate din măduva osoasă atenuează disfuncţia ventriculară stângă şi remodelarea după infarctul miocardic. Stem Cells, 26, 1646-1655.

Heissig, B., Hattori, K., Dias, S., et al. (2002). Recrutarea celulelor stem şi progenitoare din nişa măduvei osoase necesită eliberarea de kit-ligand mediată de MMP-9. Cell, 109, 625-637.

Segers, VF, Tokunou, T., Higgins, LJ, et al. (2007). Livrarea locală a factorului 1 derivat din celulele stromale rezistente la protează pentru recrutarea celulelor stem după infarctul miocardic. Tiraj, 116, 1683-1692.

Schmidt, A., Ladage, D., Schinkothe, T., et al. (2006). Factorul de creştere a fibroblastelor de bază controlează migraţia în celulele stem mezenchimale umane. Stem Cells, 24, 1750-1758.

Gho, YS, Kim, PN, Li, HC şi colab. (2001). Stimularea creşterii tumorii de către molecula de adeziune intercelulară solubilă umană-1. Cancer Res, 61, 4253-4257.

Choong, ML, Yong, YP, Tan, AC şi colab. (2004). LIX: o chemokină cu rol în menţinerea celulelor stem hematopoietice. Cytokine, 25, 239-245.

Rosenkilde, MM şi Schwartz, TW (2004). Sistemul de chemokine - un regulator major al angiogenezei în sănătate şi boală. APMIS, 112, 481-495.

Pomerantz, J., & Blau, HM (2004). Reprogramarea nucleară: o cheie pentru funcţia celulelor stem în medicina regenerativă. Nat Cell Biol, 6, 810-816.

Vieyra, DS, Jackson, KA şi Goodell, MA (2005). Plasticitatea şi potențialul de regenerare tisulară al celulelor derivate din măduva osoasă. Stem Cell Rev, 1, 65-69.

Will, E., Klump, H., Heffner, N., şi colab. (2002). Recombinaza Cre nemodificată traversează membrana. Nucleic Acids Res, 30, e59.

Koyanagi, M., Brandes, RP, Haendeler, J., et al. (2005). Conexiunea celulă la celulă a celulelor progenitoare endoteliale cu miocite cardiace prin nanotuburi: un mecanism nou pentru schimbările destinului celular? Circ Res, 96, 1039-1041.

Karsner, HT, Saphir, O. şi Todd, TW (1925). Starea mușchiului cardiac în hipertrofie şi atrofie. Am J Pathol, 1, 351-371.

Nakamura, T. şi Schneider, MD (2003). Calea către inima unui om este prin stomac: celulele viscerale asemănătoare endodermului conduc celulele stem embrionare umane către o soartă cardiacă. Circulation, 107, 2638-2639.

MacLellan, WR şi Schneider, MD (2000). Disecţia genetică a căilor de control al creşterii cardiace. Annu Rev Physiol, 62, 289-319.

Linzbach, AJ (1947). Mikrometrische und histologische Analyze hypertopher men- schlicher Herzen. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med, 314, 534-594.

Linzbach, AJ (1960). Insuficienţa cardiacă din punct de vedere al anatomiei cantitative. Am J Cardiol, 5, 370-382.

Astorri, E., Bolognesi, R., Colla, B., et al. (1977). Hipertrofia ventriculară stângă: un studiu citometric pe 42 de inimi umane. J Mol Cell Cardiol, 9, 763-775.

Olivetti, G., Cigola, E., Maestri, R., et al. (1996). Îmbătrânirea, hipertrofia cardiacă şi cardiomiopatia ischemică nu afectează proporţia de miocite mononucleate şi multinucleate din inima umană. J Mol Cell Cardiol, 28, 1463-1477.

Adler, CP şi Costabel, U. (1975). Numărul de celule din inima umană în atrofie, hipertrofie şi sub influenţa citostaticelor. În A. Fleckenstein & G. Roma (eds.). Progrese recente în studiile privind structura şi metabolismul cardiac: fiziopatologia şi morfologia alterării celulelor miocardice. Baltimore: University Park Press.

Grajek, S., Lesiak, M., Pyda, M., et al. (1993). Hipertrofie sau hiperplazie în mușchiul cardiac. Studiu morfometric uman post-mortem. Eur Heart J, 14, 40-47.

Lizbach, AM și Akuamao-Boateng, E. (1973). Die Alternsveranderungen des men- schlichen Herzens I. Die Herzgewicht im Alter. Klin Wochenschr, 51, 156-163.

Jones, PH și Watt, FM (1993). Separarea celulelor stem epidermice umane de celulele de amplificare a tranzitului pe baza diferențelor în funcția și expresia integrinei. Cell, 73, 713-724.

Watt, FM și Hogan, BLM (2000). Din Eden: celulele stem și nișele lor. Science, 287, 1427-1438.

Taylor, G., Lehrer, MS, Jensen, PJ și colab. (2000). Implicarea celulelor stem foliculare în formarea nu numai a foliculului, ci și a epidermei. Cell, 102, 451-461.

Wright, NA (2000). Repertoriul celulelor stem epiteliale din intestin: indicii despre originea liniilor celulare, a unităților proliferative și a cancerului. Int J Exp Pathol, 81, 117-143.

Shinohara, T., Orwig, KE, Avarbock, MR, și colab. (2001). Remodelarea testiculelor postnatale de șoarece este însoțită de modificări dramatice ale numărului de celule stem și ale accesibilității nișei. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 6186-6191.

Lie, DC, Song, H., Colamarino, SA, et al. (2004). Neurogeneza în creierul adult: noi strategii pentru bolile sistemului nervos central. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 44, 399421.

Yin, T. și Li, L. (2006). Nișele celulelor stem în os. J Clin Invest, 116, 1195-1201.

Flickinger, RA (1999). Diferențierea ierarhică a celulelor progenitoare multipotente. Bioessays, 21, 333-338.

Quesenberry, PJ, Colvin, GA, Abedi, M., et al. (2005). Continuul celulelor stem. Ann NY Acad Sci, 1044, 228-235.

Gotz, M. și Huttner, WB (2005). Biologia celulară a neurogenezei. Nat Rev Mol Cell Biol, 6, 777-788.

Watt, FM (1998). Celulele stem epidermice: markeri, modelare și controlul destinului celulelor stem. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 353, 831-837.

Kaur, P. (2006). Celulele stem epidermice interfoliculare: identificare, provocări, potențial. J Invest Dermatol, 126, 1450-1458.

Diaz-Flores, L., Jr., Madrid, JF, Gutierrez, R., et al. (2006). Localizarea celulelor stem și tranzitamplificatoare adulte. Histol Histopathol, 21, 995-1027.

Kondo, M., Wagers, AJ, Manz, MG și colab. (2003). Biologia celulelor stem hematopoietice și a progenitoarelor: implicații pentru aplicarea clinică. Annu Rev Immunol, 21, 759-806.

Shizuru, JA, Negrin, RS şi Weissman, IL (2005). Celulele stem şi progenitoare hematopoietice: regenerarea clinică şi preclinică a sistemului hematolimfoid. Annu Rev Med, 56, 509-538.

CAPITOLUL 5

Structura şi compoziţia matricei extracelulare miocardice, 73 Remodelarea matricei extracelulare miocardice în insuficienţa cardiacă cronică, 74

Remodelarea matricei extracelulare miocardice în infarctul miocardic, 74

Remodelarea matricei extracelulare miocardice în hipertrofia ventriculară stângă, 75

Miocardic extracelular

Remodelare Matrix în

Cardiomiopatie, 75

Degradarea proteolitică a matricei extracelulare: metaloproteinazele matricei, 75

Reglementarea transcripţională, 76 Matrix Metaloproteinase Gene

Polimorfisme, 76

Neurohormoni, citokine şi activare intracelulară, 77

Matricea metaloproteinază

Activare, 77

Matricea endogenă

Inhibarea metaloproteinazei, 77

Metaloproteinazele de matrice şi

Remodelarea miocardică, 78

Modularea remodelării matricei extracelulare miocardice: ţinte diagnostice şi terapeutice, 80

Baza miocardică a insuficienţei cardiace Rolul interstiţiului cardiac

Ashleigh A. Owen şi Francis G. Spinale

Cu un stres cardiovascular prelungit sau stimuli fiziopatologici, în interiorul miocardului are loc o cascadă de evenimente structurale compensatorii. Acest proces are loc ca un continuum şi a fost definit ca remodelare miocardică (vezi capitolul 15). Acest proces de remodelare a fost demonstrat în compartimentul miocardic după infarct miocardic (IM), cu

hipertrofie sau boală cardiomiopatică. Un indice utilizat în mod obişnuit al procesului de remodelare a ventriculului stâng (LV) este cuantificarea volumelor camerelor.1-5 Dilatarea progresivă a VS la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (ICC) este asociată cu o incidenţă mai mare a morbidităţii şi mortalităţii.3-4 În plus, tratamentele farmacologice care oferă un efect benefic asupra supravieţuirii la pacienţii cu ICC sunt foarte adesea asociate cu aceste rate de diminuare şi atenuare observaţională a VS71. datele sugerează că intervenţiile care modifică direct procesul de remodelare a miocardului VS deţin promisiune terapeutică în cadrul ICC. O serie de factori celulari şi extracelulari contribuie probabil la procesul complex de remodelare miocardică. De exemplu, remodelarea miocardică după MI include modificări ale structurii şi funcţiei vasculare coronariene, pierderea miocitelor, hipertrofia miocitelor rămase şi creşterea mărimii şi numărului de celule nonmiocite, toate acestea ducând la modificări neuniforme ale geometriei peretelui miocardic VS. În timp ce remodelarea miocardică este însoţită de modificări ale constituenţilor celulari ai miocardului VS, apar modificări semnificative în structura şi compoziţia matricei extracelulare (ECM). 8-27 O mai mare apreciere pentru natura extrem de complexă şi dinamică a ECM poate fi realizată prin imagistica miocardică şi interogarea directă a interstiţiului.28-30 Un exemplu de complexitate a ECM şi interfaţa strânsă în ceea ce priveşte structura şi funcţia ţesuturilor este exemplificată prin îngheţarea microscopică electronică gravată prin îngheţare. strâns cuplate cu membrana celulară şi structurile intracelulare. Atât în studiile la om, cât şi la animale, s-a raportat că modificările interfeţei colagenului, atât în structură, cât şi în compoziţie, apar în miocardul VS, care la rândul lor pot influenţa geometria VS.14-28,32-30 Prin urmare, identificarea şi înţelegerea sistemelor biologice responsabile pentru sinteza şi degradarea ECM în miocard au o importanţă deosebită în progresia ICC. Prin urmare, scopul acestui capitol este patruplu. În primul rând, prezentaţi o scurtă prezentare a structurii şi biosintezei ECM miocardice. În al doilea rând, demonstrează pe scurt modul în care ECM este alterată în stări importante de boală care provoacă ICC: IM, hipertensiune arterială şi cardiomiopatie. În al treilea rând, discutaţi despre modul în care activarea crescută a unui sistem proteolitic interstiţial contribuie probabil la remodelarea ECM în CHF. În al patrulea rând, definiţi

căi de semnalizare şi celulare care pot fi potenţiale ţinte terapeutice pentru modularea structurii şi funcţiei ECM în contextul CHF.

## STRUCTURA MATRICEI EXTRACELULARE MIOCARDICE ŞI

## COMPOZIŢIE

ECM miocardică conţine o reţea de colagen fibrilar, o membrană bazală, proteoglicani şi glicozaminoglicani şi molecule de semnalizare bioactive. Colagenul fibrilar miocardic, cum ar fi colagenul de tip I şi III, asigură integritatea structurală a miocitelor alăturate, oferă mijloacele prin care scurtarea miocitelor este tradusă în funcţia generală a pompei VS şi este esenţială pentru menţinerea alinierii miofibrilelor în interiorul miocitelor printr-o relaţie colagen-integrină-cito-scheletic-miofibril-328-fibrilar-32. matricea a fost considerată iniţial a forma un complex relativ static, acum se recunoaşte că aceste proteine structurale pot suferi o degradare rapidă şi o rotaţie destul de rapidă. Ţesătura complexă de colagen

fibrilar, care înconjoară miocite individuale în miocard, este demonstrată în Figura 5-1. Formarea fibrilelor de colagen implică modificarea posttranslațională. Carboxiterminalul fibrilei de procolagen este scindat printr-o reacție proteolitică, care are ca rezultat o modificare conformațională necesară reticularii fibrilei de colagen și formării triplei helix.37 O etapă critică în formarea corectă și orientarea structurală a matricei fibrilare de colagen este reticularea colagenului. S-a demonstrat clar că întreruperea reticularii colagenului modifică structura ECM miocardică și, la rândul lor, geometria și funcția VS.38-40 În plus, modificările reticularii colagenului fibrilar au fost identificate în probele miocardice prelevate de la pacienți cu ICC în stadiu terminal.15 În timp ce noile formate, nereticulate, fibrilele de colagen sunt vulnerabile la degradarea colagenului triple, fibrilele de colagen sunt vulnerabile la degradarea triplehelului. proteoliza și degradarea ulterioară necesită clivaj enzimatic specific. În timpul formării legăturilor încrucișate de colagen, peptida carboxiterminală este eliberată în spațiul vascular.41-43 Colagen tip I

**FIGURA 5-1 A, Un exemplu de natură complexă a ECM şi interrelaţia strâns cuplată cu membrana celulară şi structurile intracelulare este exemplificat în această micrografie a unui condrocite şi ECM obţinut prin microscopie cu congelare rapidă, gravată adânc.31 ECM este dens umplut cu o arhitectură înalt structurată, cu o arhitectură plasmatică (PM) directă (PM). Porii nucleari sunt evidenti pe membrana nucleara (NM) si subliniaza aranjamentul strans cuplat intre nucleu si ECM. Această imagine întăreşte conceptul că modificările în structura şi funcţia ECM vor afecta direct procesele celulare. B, Secţiuni de miocard au fost fixate prin perfuzie şi apoi supuse digestiei prin macerare şi microscopiei electronice cu scanare pentru a îndepărta constituenţii celulari şi pentru a oferi un relief mai mare al matricei de**

**colagen fibrilar.179 Țesătura de colagen fibrilar care înconjoară profilele individuale de miocite și gradul de complexitate în ceea ce privește rețeaua ECM tridimensională pot fi apreciate cu ușurință prin acest proces. (A, imaginea prin amabilitatea Dr. Robert Mecham, Școala de Medicină a Universității din Washington. B, reprodus din Rossi MA. Scheletul de țesut conjunctiv în ventriculul stâng normal și în hipertrofia ventriculară stângă hipertensivă și miocardita chagasică cronică. Med Sci Monit 2001;7:820-832.)**

formarea fibrelor are ca rezultat eliberarea unei propeptide carboxiterminale de tip I de 100 kDa (PIP).43-45 În mod similar, formarea fibrelor mature de colagen III are ca rezultat eliberarea unei peptide procolagen de 42 kDa (PIIIP).43-44.

Integrinele sunt o familie de proteine transmembranare care îndeplinesc funcții multiple în ceea ce privește structura și funcția miocardică.32-34 Integrinele formează interfața de legare cu proteinele care cuprind membrana bazală și, prin urmare, influențează direct creșterea și geometria miocitelor. Mai mult decât atât, integrinele se unesc în locuri structurale importante din miocite numite costameri, care sunt compuse din proteine citoscheletice, cum ar fi a-actinina și vinculina, care formează o rețea de suport intracelular cheie pentru asamblarea proteinelor contractile și menținerea alinierii sarcomerice.32-34-40-47. ca kinază de adeziune focală. Astfel, întreruperea interacțiunilor normale integrină-ECM va duce probabil la modificări semnificative ale structurii și funcției miocitelor.

Există o serie de proteine extracelulare care cuprind membrana bazală, cum ar fi colagenul IV, fibronectina și laminina. Este membrana bazală care formează punctele de ancorare pentru matricea fibrilă și punctele de contact pentru alți proteoglicani, cum ar fi sulfatul de condroitină, în cadrul ECM. De exemplu, legarea abundentă a glicozaminoglicanilor neramificati încărcați negativ în sulfatul de condroitin are ca rezultat o moleculă cu o activitate osmotică foarte mare.48 În consecință, modificările conținutului și distribuției acestor proteoglicani vor afecta hidratarea în spațiul extracelular și, la rândul lor, influențează direct caracteristicile de complianță miocardică. Mai mult, aceste molecule foarte încărcate din ECM au ca rezultat formarea unui gel hidratat, care servește ca un rezervor pentru moleculele de semnalizare și peptidele bioactive. Prin urmare, ECM este un determinant important al interacțiunilor receptor-ligand extracelular. O altă funcție importantă a ECM miocardică este aceea că servește ca un rezervor pentru moleculele de semnalizare biologică critice care reglează structura și funcția miocardică. De exemplu, factorul de necroză tumorală a (TNF-a) este inițial o moleculă legată de membrană care necesită procesare proteolitică și eliberare în spațiul interstițial pentru a forma complexe de liganzi cu receptori înrudiți.49-51 De asemenea, factorul de creștere transformator |3 (TGF-|3) există într-o formă latentă legată de ECM și necesită un semnal interstițial de procesare interstițială competentă. Semnalizarea TGF produce răspunsuri celulare multiple – cel mai important, stimularea sintezei proteinelor ECM.55-57 Astfel, deși acest capitol se va concentra în primul rând asupra rețelei fibrilare de colagen, se recunoaște că interstițiul miocardic este un mediu complex care conține molecule structurale și de semnalizare care afectează în mod direct funcția miocardică.

# REMODELAREA MATRICEI EXTRACELULARE MIOCARDICE ÎN INSUFICIENTA CARDIACA CRONICA

Miocardul este o structură extrem de organizată care conţine o reţea vasculară, celule nonmiocite, cum ar fi fibroblaste şi macrofage, şi miocite cardiace. ECM formează un continuum între aceste tipuri de celule în cadrul miocardului şi oferă o reţea structurală de susţinere pentru a menţine geometria miocardică în timpul ciclului cardiac. S-au identificat modificări semnificative ale structurii şi compoziţiei ECM miocardice în stările de boală cardiacă care dau naştere manifestării clinice a ICC.

## Remodelarea matricei extracelulare miocardice în infarctul miocardic

Este recunoscut acum că în urma MI acut apar o serie de evenimente arhitecturale care implică atât regiunile infarctate, cât şi cele neinfarctate.3-5-7-10-12 Procesul de remodelare VS, care are loc în perioada post-IM, poate fi considerat în două faze: faza acută de vindecare şi faza cronică adaptativă. Faza acută a vindecării IM implică necroza miocitelor şi fibroza de înlocuire (vezi capitolul 15). În faza de adaptare cronică, apar modificări în regiunea MI şi în regiunea neinfarctată. În regiunea MI, fibroblastele proliferează şi formează o matrice extracelulară care oferă o structură de sprijin pentru maturarea cicatricii de infarct. Această matrice extracelulară din regiunea MI oferă, de asemenea, un mijloc de a lega fasciculele miocite viabile şi formează astfel un substrat pentru a rezista deformării de la tensiunile intracavitare generate în timpul ciclului cardiac. Eşecul acestui suport extracelular a fost asociat cu subţierea peretelui VS şi alunecarea fasciculelor miocitelor.3-5,8-12 Acest proces de remodelare advers a fost denumit „expansiune infarctului" şi are loc în absenţa leziunii suplimentare a miocitelor sau a modificărilor condiţiilor de încărcare a VS. Studiile efectuate în ultimul deceniu au demonstrat în mod clar că modificările din matricea miocardică contribuie la procesul de remodelare a VS post-IM.1-10-19-20-23-24. O serie de studii clinice au demonstrat clar un risc crescut de dezvoltare a insuficienţei cardiace şi mortalitate la acei pacienţi cu expansiune IM şi dilatare regională, de fapt, în măsura în care după extinderea IM77. remodelarea miocardică ulterioară a ventriculului stâng sunt cei mai puternici predictori pentru dezvoltarea CHF.0-7 Pe lângă CHF, formarea afectată de ECM în regiunea MI a fost asociată cu ruptura VS.23 Spre deosebire de regiunea MI, s-a postulat că o accelerare a degradării ECM are loc în miocardul care înconjoară IM şi poate facilita procesul de expansiune în departe. Aceste evenimente din ECM miocardică apar într-o manieră dependentă de timp şi regiune după MI. Astfel, diferite modele de remodelare a ECM au loc simultan în perioada post-IM; acumularea sporită de ECM are loc în regiunea MI, în timp ce o degradare crescută are loc în zona de frontieră. Strategii terapeutice

care vizează minimizarea gradului de expansiune a infarctului trebuie să ţină cont de cerinţa absolută de a maximiza stabilitatea ECM în regiunea MI. Studiile pe animale au demonstrat că modularea degradării ECM în perioada timpurie postIM a redus gradul relativ de expansiune a infarctului; cu toate acestea, a afectat, de asemenea, răspunsul de vindecare a rănilor în cadrul MI.23-24. Studiile anterioare au demonstrat, de asemenea, clar că strategiile terapeutice care vizează răspunsul inflamator în perioada post-IM timpurie nu sunt asociate cu rezultate favorabile.3-4 Mecanismele şi stimulii care determină echilibrul

dintre sinteza și degradarea ECM sunt probabil să fie diferiți în fiecare regiune a ventriculului stâng al IM. Astfel, elucidarea mecanismelor moleculare care controlează local sinteza și degradarea ECM în perioada post-IM va produce probabil strategii terapeutice specifice care vor facilita răspunsul de vindecare a rănilor, atenuând în același timp remodelarea miocardică adversă care dă naștere expansiunii infarctului și insuficienței VS.

Remodelarea matricei extracelulare miocardice în hipertrofia ventriculară stângă

Semnul distinctiv al remodelării structurale miocardice cu hipertrofie de suprasarcină de presiune (POH), cum ar fi hipertensiunea sau stenoza aortică, este acumularea de ECM.58-63 Mai exact, POH prelungită este asociată cu acumularea semnificativ crescută de colagen între miocite individuale și fasciculele miocitelor. Amploarea și gradul remodelării ECM cu POH sunt exemplificate în mod clar de studiile reper ale lui Weber și Janicki.47-48 După cum se arată în Figura 5-2, aceste studii au demonstrat îngroșarea țesăturii de colagen și conținutul relativ crescut între miocite într-un model de primate non-umane de POH. În timp ce acumularea de ECM cu POH nu este exclusivă pentru colagen, aceste studii structurale inițiale au dat naștere termenului generic de fibroză miocardică pentru a descrie acest proces de remodelare extracelulară. În POH, acumularea de ECM și eventuala fibroză miocardică contribuie semnificativ la funcția VS. Cu POH, arhitectura extrem de organizată a ECM este înlocuită cu un ECM îngroșat, prost organizat. Astfel degradarea inițială a

ECM normală este probabil urmată de scăderea capacității de degradare și turnover a ECM în etapele ulterioare ale POH.43-45,60-71 Nivelurile plasmatice crescute de PIP și PIIIP apar în hipertensiune arterială și implică faptul că apar sinteze și remodelare semnificative a ECM, care pot fi asociate cu procesul de remodelare a VS.45-47 În special, creșterea proprietăților ECM și creșterea sunt direct asociate cu proprietățile miocardice ale LV. rigiditatea miocardică, care la rândul ei determină caracteristici slabe de umplere în timpul diastolei.64-71 Într-adevăr, dovezile clinice recente sugerează că acumularea progresivă de ECM și disfuncția diastolică sunt mecanisme patofiziologice importante care stau la baza insuficienței cardiace la pacienții cu POH.60,61,69-72. să apară în timpul progresiei POH poate să nu fie ușor reversibil.73-75 Astfel, un concept emergent susținut atât de studiile de bază, cât și de cele clinice este că modificările dinamice ale structurii și compoziției ECM miocardice apar în POH și pot contribui la anumite manifestări ale disfuncției diastolice și în cele din urmă a ICC. Un capitol cuprins în acest text de Zile și colab. discută mai detaliat factorii care contribuie la disfuncția diastolică și în cele din urmă la CHF.76

Remodelarea matricei extracelulare miocardice în cardiomiopatie

Cardiomiopatiile dilatate sunt o clasificare a stărilor de boală miocardică primară care constituie o proporție semnificativă a pacienților cu insuficiență cardiacă. În timp ce cauzele cardiomiopatiei dilatative sunt diverse, a fost dezvoltată o schemă generală de clasificare fiziopatologică, numită ischemic, idiopatic (nonischemic) sau infecțios. Fiziopatologia

cardiomiopatiei dilatative implică o creştere a razei camerei ventriculare VS comparativ cu grosimea peretelui. Acest raport crescut este însoţit de creşterea stresului peretelui miocardic, care poate favoriza, la rândul său, o dilatare suplimentară. La pacienţii cu remodelare şi dilatare rapid progresivă a VS, morbiditatea şi mortalitatea sunt crescute.77,78 La nivel miocardic, la pacienţii cu boală cardiomiopatică apar modificări semnificative ale ECM miocardice şi probabil facilitează acest proces de remodelare8,9,13-16. DCM.8,15

DEGRADAREA PROTEOLITĂ A MATRICEI EXTRACELULARĂ: METALOPROTEINAZELE MATRICEI

Metaloproteinazele matriceale (MMP) sunt o familie de proteaze dependente de zinc care joacă un rol într-un număr de procese de remodelare tisulară.11,12,77-84 În prezent, au fost identificate şi caracterizate mai mult de 25 de MMP-uri umane distincte. MMP-urile s-au dovedit a fi responsabile pentru remodelarea matricei într-un număr de procese fiziologice, cum ar fi creşterea osoasă şi vindecarea rănilor, împreună cu procese patologice, cum ar fi inflamaţia, invazia tumorală şi metastaza. regiuni modulare. Secvenţele de peptidă semnal şi propeptidă constituie domeniul NH2-terminal. Domeniul catalitic conţine regiunea de legare a zincului (Zn2+) şi este responsabil pentru activitatea proteolitică. Domeniul hemopexină/vitronectină se găseşte în toate MMP-urile, cu excepţia MMP-7, şi conferă specificitate de substrat. Pentru ca activarea MMP să aibă loc, trebuie să aibă loc o secvenţă de evenimente proteolitice. În starea latentă, domeniul catalitic MMP este ascuns de

propeptida mediată de o interacţiune cisteină-Zn2+.83-88 Această interacţiune biochimică de disimulare a situsului catalitic cu activare ulterioară este cunoscută ca comutatorul cisteinei. MMP-urile au fost clasificate istoric în subgrupuri pe baza specificităţii substratului şi/sau a structurii şi o nomenclatură informală pentru unele dintre MMP-urile individuale a apărut din aceste studii iniţiale de substrat. Cu toate acestea, există o suprapunere semnificativă în substraturile proteolitice MMP şi acum este utilizată o clasificare numerică mai rigidă. MMP-urile importante în contextul acestei revizuiri includ colagenaze precum MMP-1 şi MMP-13, stromelizinele/matrilizinele MMP-3/MMP-7, gelatinazele MMP-9 şi MMP-2 şi MMP-urile de tip membrană (MT-MMP). Odată activate, MMP-urile pot funcţiona sinergic pentru a degrada întreaga componentă a matricei extracelulare. Din acest motiv este important ca activitatea lor să fie ţinută sub control strict.

Regulamentul transcripţional

Controlul expresiei genelor prin modificări ale transcripţiei este un determinant important al nivelurilor de ţesut MMP.85-93 Caracterizarea promotorilor genei MMP a oferit o perspectivă asupra posibilelor mecanisme care reglează expresia genei MMP. Studiile au identificat mai multe secvenţe consens pentru proteinele de legare nucleară pe genele MMP.85,86 Aceste elemente includ elementul de răspuns tumoral (TRE), situsurile de legare a proteinei activatoare-1 (AP-1) şi situsurile de amplificare a proteinei A-binding A-3

(PEA-3) de amplificare a virusului poliomului. Siturile AP-1 şi TRE leagă dimerii familiilor Fos şi Jun, în timp ce membrii familiei Ets de factori de transcripţie se leagă de situsurile PEA-3. Deşi există asemănări între promotorii MMP, promotorul MMP-2 este deosebit de diferit de alţi membri ai familiei MMP.85,86,91 Deşi majoritatea genelor MMP conţin elemente promotoare similare, poziţia elementelor în raport cu site-ul de începere a transcripţiei diferă între diferitele MMP, ceea ce poate explica parţial modele de expresie diferite. Un exemplu clar de reglare transcripţională diferenţială a MMP în miocard a fost obţinut folosind constructe promotor-reporter MMP.94,95 Mai exact, promotorul MMP de lungime completă este fuzionat cu un reporter şi plasat în genomul şoarecelui.94,95 Prin această abordare, activitatea promotorului specific de tip MMP poate fi examinată dintr-un aspect spaţial şi temporal de stimul, cum ar fi un stimul spaţial şi temporal. Monturi reprezentative de inimă întregă pentru activitatea promotorului MMP-9 şi MMP-2 sunt prezentate în Figura 5-3. Activitatea promotorului MMP-9 şi MMP-2 a fost uşor de apreciat în urma inducerii MI la şoarecii transgenici, dar modelele spaţio-temporale au fost diferite. Aceste studii demonstrează în mod clar că reglarea activităţii promotorului MMP constituie un accent important pentru inducerea selectivă a MMP în miocard.

Polimorfisme ale genelor matrice ale metaloproteinazei

Potenţiala importanţă a genei MMP/reglării transcripţionale poate fi demonstrată şi din studiile clinice care identifică forme variante de secvenţe ADN şi polimorfisme pentru mai multe dintre subtipurile de MMP.96-109 Polimorfismele identificate până acum afectează adesea regiunea promotoare a genei MMP şi, prin urmare, influenţează paşii critici în legarea factorilor de transcripţie şi eficienţa generală a transcripţiei. O prezentare generală a unora dintre polimorfismele majore raportate cu privire la MMP-9, -2, -3 şi MMP-1 şi consecinţele potenţiale ale acestor modificări ale secvenţelor ADN sunt rezumate în Tabelul 5-1. Cele mai intens studiate până în prezent sunt polimorfismele care apar în regiunea promotorului pentru MMP-9 şi MMP-3.96-103,107,109 În ceea ce priveşte MMP-9, a fost observată o variantă de genă în regiunea promotorului situată la poziţia -1562 faţă de situsul de început al transcripţiei. Această variantă de MMP-9 este o substituţie cu o singură bază în care are loc o tranziţie între citozină (C) şi timidină (T). Alela T are ca rezultat un nivel relativ mai ridicat de activitate a promotorului în comparaţie cu alela C.96-98 La rândul său, prezenţa alelei MMP-9 1562(T) a fost asociată cu niveluri plasmatice crescute ale proteinei MMP-9.96 O variantă naturală în regiunea promotorului MMP-3 este alelele 5A şi 6A care semnifică respectiv o secvenţă 6 a denină. Alela 5A a fost asociată cu o activitate crescută a promotorului MMP-3 şi, la rândul său, a crescut nivelurile relative ale proteinei MMP-3.99-103 În schimb, alela 6A a fost asociată cu o activitate redusă a promotorului MMP-3. Într-un studiu efectuat la peste 2800 de pacienţi japonezi, polimorfismul 5A a fost asociat cu un risc crescut de IM la femei.101 Mizon-Gerad şi colab. au raportat, de asemenea, că homozigoza pentru alela 5A la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică a fost asociată cu o rată de supravieţuire redusă. 1G/2G) este asociat cu

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1171-5A/6A | ÎActivitate de promovare remodelare | ÎRisc de post-MI | 99, 100, 101, 102, 107 |

**ÎRemodelări în 98**

DCM

accelerarea remodelării miocardice adverse ale VS la pacienţii post-IM.104-105 Într-un alt studiu, anumite polimorfisme de nucleotide unice din promotorul MMP-1 despre care se crede că reduc activitatea transcripţională a MMP-1 au fost identificate şi asociate cu risc redus de MI.106 Deşi este probabil ca polimorfismele MMP suplimentare să fie identificate, aceste polimorfisme MMP nu trebuie să ofere o clarificare a geno-efectului. relaţia dintre sistemul MMP şi remodelarea matricei miocardice. O altă consideraţie este că aceste polimorfisme MMP pot să nu apară ca evenimente independente, ci mai degrabă sunt asociate cu alte polimorfisme din genom. Cu toate acestea, este intrigant să se speculeze că aceste polimorfisme MMP pot fi capabile să identifice acei pacienţi care sunt mai vulnerabili la remodelarea miocardică a matricei adverse şi, prin urmare, este probabil să experimenteze o progresie mai rapidă a ICC.

Neurohormoni, citokine şi activare intracelulară

Expresia ARNm MMP poate fi influenţată de o varietate de molecule de semnalizare biologică, cum ar fi neurohormoni, corticosteroizi şi citokine (vezi Capitolul 11). De exemplu, s-a demonstrat că citokinele cum ar fi TNF influenţează expresia genei MMP prin activarea şi modularea elementelor de răspuns pe promotorii genei MMP în mai multe sisteme celulare.90,92,111-113 În timp ce mecanismele de inducere a MMP de către aceşti factori pot fi complexe, o cale comună pare să implice situsul AP-1, cum ar fi retinoizii şi alţi factori, cum ar fi retinoizii, retinoizii şi retinoizii89,90. se crede că inhibă expresia genei MMP prin mai multe mecanisme, care includ sechestrarea proteinelor AP-1 nelegate.114 Transcrierea MMP-urilor nu depinde numai de un portofoliu specific de factori de transcripţie, dar poate fi determinată şi de un răspuns specific celulei. De exemplu, interleukina-1 induce expresia MMP-1 şi MMP-3 în fibroblaste, dar nu şi în keratinocite, iar factorul de creştere transformator p suprimă producţia de MMP-9 în fibroblaste, dar induce producerea acesteia în keratinocite. la citokinele inflamatorii, care induc factorul nuclear kB, s-a demonstrat că provoacă o reglare în sus a MMP-9.116,117 În mai multe sisteme celulare, expunerea la esterii de forbol, care activează calea intracelulară a proteinei kinazei C (PKC), creşte, de asemenea, transcripţia ARNm MMP.111 În cele din urmă, studiile anterioare au identificat o expresie transmembranară specifică a proteinei MMP in vitro; proteina inductoare a metaloproteinazei matricei extracelulare (EMMPRIN).118-121

Domeniul cel mai activ al investigaţiei EMMPRIN a fost în ceea ce priveşte invazia tumorală unde expresia crescută a EMMPRIN a fost localizată în zone cu activitate de remodelare intensă sau tumori foarte invazive.119 În acest proces patologic de remodelare a ţesuturilor, este probabil ca EMMPRIN să fie un factor de stimulare contributiv al metastazei tumorale în metastază. Un studiu clinic recent a demonstrat în mod clar o suprareglare a EMMPRIN în trombocite după MI.121 Mai mult, au fost identificate niveluri crescute de EMMPRIN la pacienţii cu DCM.14 Din aceste motive EMMPRIN poate fi, de asemenea, un factor important care contribuie la reglarea pozitivă a diferitelor MMP în contextul remodelării miocardice.

Activarea matricei metaloproteinazei

În timp ce nivelul sintezei MMP este un determinant important al degradării matricei, adevărata capacitate de degradare a MMP-urilor depinde de activarea proenzimei MMP. După ce au fost sintetizate într-o formă latentă, pro-enzimă sau zimogenă, MMP-urile sunt secretate în spaţiul extracelular. Pentru ca activarea zimogenului MMP să aibă loc, trebuie să aibă loc o secvenţă de evenimente proteolitice. Astfel, un punct de control important al activităţii MMP este scindarea proteolitică de către alte enzime (de exemplu, serin proteaze şi alte specii de MMP) sau expunerea la anumiţi efectori fizici şi chimici.83,84,88 Pentru ca activarea MMP să aibă loc, secvenţa NH2 terminală a domeniului propeptidic trebuie să fie scindată, rezultând expunerea situsului de legare a zincului catalitic. S-a demonstrat că serin proteaze, cum ar fi plasmina, pot genera MMP active. În plus, activarea MMP poate avea loc şi la suprafaţa celulei implicând MT-MMP-urile.122-128 La membrana celulară, MT-MMP este deja într-o stare activă, astfel încât să poată activa apoi alte specii de MMP la suprafaţa celulei. S-a stabilit în mod clar că MT1-MMP activează MMP-2 şi, de fapt, poate fi calea predominantă pentru activarea MMP-2.123-128 Mai mult, se pare că există un portofoliu proteolitic foarte larg pentru MT1-MMP, ceea ce ar implica că acest tip de MMP poate participa într-o serie de cascade enzimatice şi de semnalizare, în special în cadrul ECM85, în special în cascadele enzimatice şi de semnalizare. relevanţă deoarece au fost identificate niveluri robuste de MT1-MMP atât în formele experimentale, cât şi în cele clinice ale CHF.14,25,30,129-131.

Inhibarea metaloproteinazei cu matrice endogene

Un alt punct important de control al activităţii MMP este în inhibarea enzimei activate prin acţiunea unui grup de inhibitori specifici de MMP numiţi inhibitori de ţesut ai metaloproteinazelor matriceale (TIMP).11,12,81-84 Există patru specii de TIMP cunoscute dintre care TIMP-1 şi TIMP-2 sunt cele mai bine caracterizate. TIMP-urile sunt proteine cu greutate moleculară mică care se pot complexa necovalent cu eficienţă ridicată la MMP-uri într-un raport molar de 1:1. Prin urmare, aceste proteine inhibitoare sunt an

**78 sistem endogen important pentru reglarea activităţii MMP in vivo. În timp ce TIMP-urile sunt exprimate într-o varietate de celule, TIMP-4 arată un nivel ridicat de expresie în ţesutul cardiovascular.132-133 Deşi se crede că rolul predominant al TIMP-urilor este inhibarea enzimelor active, aceasta este probabil o vedere prea**

**simplistă a funcţiei acestor proteine. Pentru exemplul CH 5, studiile au demonstrat că TIMP-urile sunt implicate în procesul de activare a MMP, prezintă proprietăţi asemănătoare factorilor de creştere şi participă la apoptoză.134-137 Într-un studiu, supraexprimarea TIMP-1, -2, -3, -4 a fost indusă în fibroblastele miocardice murine prin adenoviral-mediate de transducţia diferenţială a Manului, după observarea diferenţială a transducţiei biologice135. TIMP, inclusiv efectele asupra sintezei şi apoptozei colagenului. Aceste diferenţe nu au fost secundare inhibării MMP, deoarece studiile anterioare care implicau inhibarea farmacologică a MMP nu au recapitulat aceste efecte, indicând astfel o acţiune directă a TIMP-urilor asupra funcţiei fibroblastelor. Mai mult, au fost observate şi efecte specifice TIMP; TIMP-2 a provocat o creştere puternică a sintezei de colagen, în timp ce TIMP-3 a accelerat apoptoza fibroblastelor. Aceste rezultate subliniază natura extrem de diversă şi complexă a proteinelor existente în interstiţiul miocardic.**

Metaloproteinazele matriceale şi remodelarea miocardică

Metaloproteinazele matriceale şi infarctul miocardic

Deşi depind de severitatea şi durata injuriei ischemice, pot apărea modificări ale structurii colagenului miocardic VS în urma infarctului miocardic care ar implica modificări ale activităţii MMP în interstiţiul miocardic.8-12 Mai multe studii clinice au furnizat date care să demonstreze că nivelurile plasmatice crescute ale MMP apar la pacienţi în perioada precoce post-IM.138-14. iar profilurile TIMP apar la pacientii post-IM. Cu toate acestea, specificitatea acestei eliberări de MMP în ceea ce priveşte activarea MMP miocardică şi relaţia cu rezultatele clinice rămâne o zonă de investigare activă.

Studiile experimentale au furnizat dovezi mecaniciste că expresia crescută şi activarea MMP-urilor contribuie la procesul de remodelare post-MI. MMP-urile pot juca un rol operativ în mai multe faze ale MI în evoluţie. În primul rând, activarea timpurie a MMP poate fi esenţială pentru degradarea interfeţei extracelulare dintre regiunile ischemice şi nonischemice şi, prin urmare, oferă o ieşire pentru celulele inflamatorii în regiunea MI. În al doilea rând, activarea MMP-urilor în regiunea MI poate facilita degradarea proteinelor extracelulare necesară pentru formarea corectă a cicatricilor şi angiogeneza. În al treilea rând, activarea prelungită sau o accelerare a exprimării MMP în miocardul viabil post-MI poate contribui la procesul de expansiune a infarctului. Un eveniment comun după ischemia miocardică şi reperfuzia ulterioară este un aflux de celule inflamatorii în regiunea ischemică, care are ca rezultat eliberarea şi activarea unui număr de enzime proteolitice. S-a demonstrat că neutrofilele eliberează mai multe specii de MMP, inclusiv MMP-8 şi MMP-9.79-84. Fibroblastele şi celulele musculare netede sintetizează, de asemenea, un complement de MMP, inclusiv MMP-9. Studiile anterioare au demonstrat că MMP-urile, în special MMP-2 şi MMP-9, pot fi sintetizate de către miocite.11-12 Astfel, inducerea MMP-9 după MI este probabil rezultatul MMP-9 eliberat din tipurile de celule endogene şi exogene. Rolul presupus al inducţiei MMP-9 de a contribui la procesul de remodelare post-MI a fost exemplificat în studiile transgenice la şoarece.24 Cu toate acestea, este puţin probabil ca un singur tip de MMP să fie responsabil pentru procesul advers de remodelare post-IM. De

exemplu, s-a demonstrat că ştergerea genei a MMP-2 provoacă efecte favorabile asupra geometriei şi funcţiei VS în perioada timpurie post-IM.22

Pe lângă inducerea unui portofoliu mare de MMP în perioada post-IM, o pierdere a controlului inhibitor al MMP pare să joace un rol important în procesul de remodelare adversă a LV. În primul rând, inhibarea farmacologică a MMP desfăşurată în diferite modele animale de IM a demonstrat invariabil un efect favorabil asupra procesului de remodelare post-IM timpurie.23-130-131 În al doilea rând, inducerea MMP-urilor în miocard post-IM nu este paralelă cu o inducere a TIMP-urilor. remodelare accelerată post-IM LV.20-142 Aceste constatări sugerează că expresia şi activarea crescută a MMP cuplată cu o pierdere a controlului inhibitor al MMP endogen apare la începutul perioadei post-IM şi contribuie la remodelarea post-IM.

Metaloproteinazele matriceale în hipertrofie

Hipertrofia VS apare ca răspuns la o creştere persistentă fie a presiunii, fie a supraîncărcării de volum. Aceste stări de supraîncărcare cronică au ca rezultat două modele foarte diferite de remodelare a VS şi modificări ale matricei extracelulare.11-12-58-76 În stările de supraîncărcare cronică de presiune, o observaţie comună este acumularea de colagen fibrilar miocardic secundar unei creşteri a sintezei şi depunerii de colagen combinată cu o scădere a degradării colagenului. a telopeptidelor de colagen, ceea ce poate sugera şi o reducere a activităţii proteolitice a MMP.43-45 În supraîncărcarea presiunii secundară stenozei aortice, acumularea semnificativă de colagen miocardic a fost asociată cu o creştere concomitentă a nivelurilor relative miocardice de TIMP. hipertrofie.64-70 De exemplu, după cum se arată în Figura 5-4, nivelurile plasmatice crescute de TIMP-1 sunt direct asociate cu prezenţa hipertrofiei VS, iar nivelurile de TIMP-1 continuă să crească odată cu prezenţa insuficienţei cardiace.70 Studiile experimentale susţin conceptul că activitatea miocardică diminuată a MMP poate facilita colagenul.

fără cu fără cu

HTN HTN CHF CHF

**FIGURA 5-4 Nivelurile plasmatice de TIMP-1 au fost cuantificate la pacienţii de vârstă egală fără hipertensiune arterială (control, n = 39), la pacienţi cu hipertensiune arterială (HTN) dar fără hipertrofie VS (n = 14), la pacienţi cu hipertrofie VS (LVH) dar fără simptome de insuficienţă cardiacă (n = 23) şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă (26F, n = LVH şi CH). Nivelurile de TIMP-1 au părut să crească treptat în funcţie de istoria naturală a bolii hipertensive de inimă, cu o creştere semnificativă a pacienţilor cu LVH şi CHF (*P <.05 faţă de control, #P <.05 vs. LVH fără CHF). (Figura reprodusă din Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, et al. Metaloproteinazele matriceale/inhibitorii tisulare ai metaloproteinazelor: relaţia dintre modificările determinanţilor proteolitici ai compoziţiei matricei şi**

**manifestările structurale, funcţionale şi clinice ale bolii hipertensive de inimă. Circulation 2006;113(17)-20968:2096.**

acumularea în dezvoltarea hipertrofiei.143-140 La şobolanul hipertensiv spontan, dezvoltarea hipertrofiei compensate este asociată cu niveluri crescute de TIMP miocardic, ceea ce ar implica o activitate redusă a MMP.145-140 Modificările activării MMP miocardice sunt probabil să fie dependente de timp şi pot să nu fie constante pe parcursul dezvoltării hipertrofiei de suprasarcină de presiune. În sprijinul acestui postulat, studiile finalizate de acest laborator demonstrează modificări dependente de timp ale nivelurilor MMP miocardice în urma unui stimul de supraîncărcare a presiunii acut şi prelungit.02 În plus, folosind o metodă de microdializă pentru a măsura direct activitatea interstiţială a MMP, s-a demonstrat că activitatea MMP a fost redusă în funcţie de postsarcina VS.28

Spre deosebire de suprasolicitarea cronică a presiunii, a fost raportată o întrerupere a ţesăturii normale de colagen fibrilar miocardic în stările de supraîncărcare cronică de volum, cum ar fi regurgitarea mitrală sau fistula aorto-cavală. Această întrerupere este asociată cu niveluri crescute de MMP miocardice şi activitate zimografică. 11>12.02.143.144 De exemplu, într-un model de supraîncărcare de volum de şobolan, creşterea activităţii zimografice a MMP miocardică a fost asociată cu modificări ale volumelor şi masei VS.144 Aceste studii ar sugera că inducerea precoce a activităţii MMP miocardice are loc cu un stimul de supraîncărcare care, la rândul său, modifică suportul extracelular al miocitelor. Aceste modificări ale suportului şi arhitecturii fibrilare extracelulare facilitează, la rândul lor, modificări ale dimensiunii şi geometriei miocitelor, care este baza structurală a hipertrofiei.

Metaloproteinazele matriceale şi cardiomiopatia dilatată

Există mai multe modele animale de cardiomiopatie dilatată (DCM) care au identificat MMP crescute în miocard.18,21,25 Un model de CHF care raportează o relaţie între remodelarea VS şi activitatea MMP este modelul de insuficienţă cardiacă indusă de stimulare.17.18.21 În acest protocol de stimulare, activitatea MMP măsurată printr-un test in vitro a fost crescută. Acest studiu a demonstrat că abundenţa crescută a mai multor specii de MMP în miocard a coincis cu debutul remodelării şi dilataţiei LV. Mai mult, aceste modificări ale nivelurilor miocardice ale MMP şi ale geometriei VS au precedat modificări semnificative ale funcţiei contractile cardiomiocitelor, sugerând că inducerea MMP-urilor miocardice este un eveniment precoce în progresia procesului de insuficienţă cardiacă. În mai multe modele de rozătoare ale unui fenotip VS dilatat, a fost stabilită o corelaţie între creşterea expresiei MMP şi procesul de remodelare miocardică.25,143,144 Relaţii mai definitive cauză-efect între remodelarea miocardică VS şi inducerea MMP au fost demonstrate prin utilizarea inhibitorilor farmacologici de MMP18,25. Dilatarea şi disfuncţia VS.18 În modelul canin al DCM ischemic, inhibarea farmacologică a MMP a atenuat progresia dilataţiei VS şi a disfuncţiei sistolice.147 Astfel, un mecanism care contribuie la remodelarea VS în DCM provocată experimental este inducerea MMP şi activitatea MMP crescută în miocardul VS.

Un număr de studii au examinat expresia relativă a MMP şi TIMP în DCM şi au demonstrat uniform o creştere a anumitor specii de MMP în insuficienţa cardiacă umană în stadiu terminal.13-17 Unul dintre primele studii a fost realizat de Gunja-Smith şi colab., în care a fost raportată creşterea activităţii gelatinolitice a MMP miocardice în DCM. extracte prelevate de la pacienţi cu DCM în stadiu terminal.13,14 Mai exact, s-au observat niveluri crescute de MMP-3 şi MMP-9 în extractele miocardice DCM comparativ cu miocardul normal. În plus, MMP-13 a fost abia detectat în miocardul normal, în timp ce un semnal imunoreactiv robust pentru MMP-13 a fost observat în miocardul DCM.14 Aceste observaţii anterioare pot avea relevanţă din mai multe motive. În primul rând, MMP-13 a fost asociată cu stări de remodelare patologică, cum ar fi carcinoamele mamare.148,149 În al doilea rând, MMP-13 este activată de MT1-MMP, în timp ce MMP-1 nu este.85-88 Prin urmare, apariţia acestei forme virulente de colagenază interstiţială ca colagenază predominantă în cadrul reţelei miocardice DCM poate contribui la degradarea colagenului miocardic DCM. În plus faţă de nivelurile crescute de MMP-13 cu DCM, cea mai puternică schimbare a tipurilor de MMP a fost nivelul crescut de MT1-MMP.14 Mai mult, nivelurile crescute de MT1-MMP au părut să se datoreze unei inducţie în miocite şi fibroblaste VS. În mod specific, un semnal robust pentru MT1-MMP a fost localizat în sarcolema miocitelor VS.14 În plus, studii recente au arătat că o inducere şi expresie persistentă a MT1-MMP au avut loc în fibroblastele DCM în comparaţie cu fibroblastele miocardice recoltate de la pacienţi care nu suferă defecţiuni (Figura 5-5). pentru activarea MMP şi o inducere persistentă a activităţii proteolitice a MMP în interstiţiul miocardic al pacienţilor cu DCM.

Un mecanism potenţial pentru creşterea activităţii miocardice a MMP asociată cu remodelarea miocardică este o pierdere a controlului inhibitor TIMP endogen.13,14,10 Li şi colab. au furnizat dovezi care sugerează că modificările raportului stoechiometric MMP/TIMP au avut loc în stadiul terminal al bolii DCM. cu mostre neefectuate. În plus, atât în DCM ischemic, cât şi în cel neischemic, a fost observată o reducere absolută a formării complexului MMP-1/TIMP-1.14 Într-un model transgenic de deleţie a TIMP-3, a fost raportat un fenotip DCM în funcţie de vârstă.151 Luate împreună, aceste rezultate sugerează că reducerea complexului MMP/TIMP poate apărea în starea cardiomiopatică, care poate contribui la creşterea activităţii cardiomiopatice şi la creşterea activităţii miocardiopatice. Remodelarea ECM.

**FIGURA 5-5 Imagini confocale reprezentative de mare putere ale fibroblastelor miocardice umane normale (panourile din stânga) şi DCM (panourile din dreapta) care au fost colorate pentru MT1-MMP, ADN şi actină citoscheletică. O colorare citoplasmatică mai robustă pentru MT1-MMP a fost observată în fibroblastele DCM care păreau să se unească în apropierea filamentelor de actină. (Reprodus din Spruill LS, Lowry AS, Stroud RE, et al. Transcripţia şi translaţia metaloproteinazei cu matrice de tip membrană 1 în fibroblastele miocardice de la pacienţi cu funcţie ventriculară stângă normală şi de la pacienţi cu cardiomiopatie. Am J Physiol Cell Physiol 2007;293(4):C1363-C1363-C1363.)**

**80 Evenimentele celulare şi moleculare care declanşează probabil inducerea MMP-urilor cu DCM sunt probabil să fie multifactoriale. Activarea neurohormonală crescută şi nivelurile crescute de citokine sunt semne distinctive biologice ale procesului DCM. Astfel, ar fi o presupunere rezonabilă că aceste molecule de semnalizare produc factori de transcripţie care conduc la inducerea CH5 a MMP. După cum sa discutat într-o secţiune anterioară, genele MMP conţin elemente de răspuns care leagă membrii familiei de proteine AP-1. Peptidele şi citokinele bioactive, cum ar fi TNF, pot induce factori de transcripţie care se leagă la elementele promotorului AP-1 găsite pe mai multe gene MMP. stresul şi efortul, de asemenea, probabil induc expresia MMP în miocardul defect.20,02 La pacienţii cu DCM, descărcarea cronică a ventriculului stâng prin utilizarea dispozitivelor de asistenţă ventriculară a fost asociată cu o reducere a dilataţiei camerei ventriculare şi a nivelurilor MMP miocardice.20 Aceste observaţii clinice sugerează că nivelul crescut persistent al peretelui miocardic MMP VS poate creşte nivelul peretelui miocardic VS.**

MODULAREA REMODELĂRII MATRICEI EXTRACELULARE MIOCARDICE: ŢINTE DE DIAGNOSTIC ŞI TERAPEUTIC

Un potenţial de diagnostic/prognostic este monitorizarea remodelării ECM prin determinanţii de profil ai sintezei şi degradării interstiţiale miocardice. După cum a fost detaliat într-o secţiune anterioară, mai multe studii au demonstrat că stabilirea profilului peptidei de colagen şi a nivelurilor de TIMP la pacienţii cu hipertrofie de supraîncărcare de presiune oferă o perspectivă asupra ratei sintezei ECM şi a valorii predictive în ceea ce priveşte identificarea pacienţilor cu disfuncţie diastolică şi ICC. Poate că starea de boală cardiovasculară cel mai activ studiată în ceea ce priveşte MMP-urile/TIMP-urile plasmatice este în boala coronariană şi MI ulterioară. care este exprimat în mod preferenţial în sistemul cardiovascular, a fost examinat la pacienţi până la 0 luni după MI.140 În acest studiu, o creştere mare a MMP-9 plasmatică însoţită de o reducere relativă a TIMP-4 a fost observată la începutul perioadei post-IM. Un efect net potenţial al reducerii relative a inhibării MMP în perioada post-MI ar fi o creştere a degradării globale a matricei. Într-adevăr, profiluri unice ale nivelurilor plasmatice de MMP în timpul perioadei post-IM apar ca un predictor independent al remodelării adverse ale VS şi al probabilităţii de progresie la CHF. Profilul MMP/TIMP este în curs de dezvoltare în ceea ce priveşte pacienţii cu boală coronariană cu risc pentru un sindrom coronarian acut şi la pacienţii post-MI.158-108 Acest profil este rezumat în Tabelul 5-2. Cu toate acestea, gradul în care modificarea modificărilor profilurilor MMP/TIMP plasmatice în timpul perioadei postIM poate modifica în mod benefic cursul remodelării VS şi progresia către CHF rămâne de stabilit.

În ceea ce priveşte intervenţiile terapeutice, modularea biosintezei ECM poate oferi strategii noi. De exemplu, a fost demonstrată importanţa procesării post-translaţionale în ceea ce priveşte legarea încrucişată a colagenului.37-41-08-09 Astfel, strategiile care modifică stabilitatea fibrilelor de colagen pot oferi un

**TABELUL 5—2 I Profilele proteolitice în boala cardiacă ischemică**

*CORONAR ACUT*

*DE ARTERE CORONARIANE /MIOCARDIALE*

*INFARCTUL BOALA*

**Direcţional Direcţional**

**Schimbaţi referinţe Schimbaţi referinţele**

Profilul plasmatic la pacienţii cu boală coronariană stabilită (coloana din stânga) şi care urmează un sindrom coronarian acut/IM (coloana din dreapta). Un portofoliu specific MMP/TIMP apare în comparaţie cu valorile de referinţă sau de control de referinţă. De exemplu, nivelurile de MMP-8 şi MMP-9 sunt crescute la pacienţii cu boală coronariană stabilă şi continuă să crească semnificativ în timpul şi după un IM. În schimb, nivelurile TIMP nu sunt paralele cu aceste modificări ale nivelurilor MMP, ceea ce ar favoriza o stare proteolitică sporită. Date extrase şi rezumate din referinţele afişate (Cheie: săgeţile indică modificări faţă de controalele de referinţă/referente)

abordare în modularea structurii şi funcţiei miocardice a ECM. Datorită faptului că MMP-urile joacă un rol proeminent în procesele de remodelare a ţesuturilor, s-a depus un efort mare pentru a dezvolta inhibitori farmacologici de MMP. Acestea au fost iniţial construite în jurul unei structuri de hidroxamat.109,172. Un efect secundar sistemic semnificativ şi oarecum paradoxal a fost denumit sindromul musculo-scheletal (MSS) sau sindromul „articulaţiei îngheţate”.109,173-175 În timp ce mecanismele şi căile responsabile pentru acest efect advers au rămas necunoscute, utilizarea majorităţii inhibitorilor parţial hidroximatului MMP a fost abandonată. În consecinţă, au fost dezvoltaţi ulterior un număr de inhibitori de MMP nonhidroximat. Aceşti inhibitori de MMP au prezentat efecte inhibitoare într-o gamă largă de tipuri de MMP şi, prin urmare, au fost numiţi în mod generic inhibitori de MMP cu „spectru larg”. Studiile preclinice ale inhibitorilor MMP cu spectru larg au fost efectuate cu succes pe mai multe modele animale şi au fost furnizate în mod uniform efecte benefice în ceea ce priveşte remodelarea VS şi încetinirea progresiei CHF. Mai mult, s-a postulat că inhibarea anumitor MMP, cum ar fi MMP-1, poate contribui semnificativ la dezvoltarea MSS. În consecinţă, au fost dezvoltaţi inhibitori de MMP mai selectivi care ar putea fi titraţi farmacologic pentru a preveni inhibarea anumitor tipuri de MMP; în special MMP- 1. Cei mai avansaţi dintre aceşti inhibitori „selectivi” de MMP în ceea ce priveşte bolile cardiovasculare a fost PG1108O.131-147-170-177 Acest inhibitor de MMP a fost evaluat în mai multe modele animale de remodelare miocardică şi în cele din urmă a avansat într-un studiu clinic. În acest studiu (Prevention of Myocardial Infarct Early Remodeling, PREMIER), au fost înrolaţi 253 de pacienţi post-IM, în principal din centrele internaţionale de studiu. Iniţial, proiectul studiului prevedea administrarea orală a unei doze de 200 mg de două ori pe zi pentru întregul interval de studiu de 180 de zile. Cu toate acestea, din cauza preocupărilor istorice cu privire la riscul de MSS, regimul de dozare a fost modificat după iniţierea studiului.177 Mai exact, pacienţii randomizaţi la PG116800 au fost

trataţi iniţial cu 200 mg o dată pe zi pentru perioada de studiu. Obiectivul principal al acestui studiu au fost indicii ecocardiografici ai dimensiunii VS. Ca compozit, volumele diastolice ale VS au crescut uşor faţă de valoarea iniţială (~10%) la 90 de zile. Gradul relativ de dilatare a VS, în funcţie de valorile iniţiale, a fost de 8,4% în grupul PG11680 şi de 10,3% în grupul placebo. Acest lucru nu a atins semnificaţie statistică prin testul t. Motivele pentru rezultatul neutru al acestui inhibitor de MMP sunt probabil să fie multifactoriale şi includ un regim de dozare inadecvat, o modificare minimă a variabilei de răspuns primar şi probleme de design experimental. În ceea ce priveşte regimul de dozare, este puţin probabil ca acest studiu să obţină o eficacitate terapeutică semnificativă a PG11680 la un număr mare de pacienţi. În mod specific, utilizând datele farmacocinetice publicate şi disponibile,147-176 nivelurile plasmatice estimate pentru PG11680 administrate ca doză orală unică de 200 mg au scăzut cu mult sub o concentraţie inhibitoare eficientă a oricărui tip de MMP pentru durate de aproximativ 12 ore în fiecare zi. Rezultatul iniţial din acest studiu clinic a fost închiderea unui număr de programe de dezvoltare pentru inhibitorii MMP. Consecinţele pe termen mai lung ale acestui studiu clinic iniţial nu sunt încă pe deplin realizate, dar viitorul apropiat pentru dezvoltarea strategiilor farmacologice pentru inhibarea MMP în contextul clinic al bolilor cardiovasculare este cu siguranţă sub semnul întrebării. Cu toate acestea, există câteva lecţii importante care pot fi învăţate din acest studiu clinic iniţial cu inhibitori ai MMP. În primul rând, aceste rezultate subliniază complexitatea traducerii studiilor de bază în terapie clinică în general. În al doilea rând, acest studiu subliniază complexitatea şi diversitatea sistemului MMP.

Studiile clinice şi experimentale sugerează că reglarea MMP în dezvoltarea CHF este departe de a fi un proces neselectiv, nespecific. Astfel, o casetă specifică de MMP poate fi responsabilă pentru progresia patologică a remodelării ECM miocardice în ICC. O direcţie viitoare importantă ar fi definirea portofoliului specific de MMP care sunt exprimate în miocardul eşuat şi dezvoltarea strategiilor de direcţionare selectivă pentru a inhiba aceste specii de MMP. Stimulii biofizici care contribuie la exprimarea locală a MMP-urilor miocardice este probabil să fie un proces complex şi dinamic determinat de sumarea unui număr de semnale extracelulare. Deşi este probabil să fie dezvoltate o serie de intervenţii terapeutice care vor modula direct mediul extracelular miocardic, este important să recunoaştem că secvenţa temporală şi modelul remodelării ECM miocardice sunt net diferite post-IM, cu hipertrofie indusă de supraîncărcare sau în stări de boală cardiomiopatică. De exemplu, inhibarea degradării ECM poate fi de dorit în cardiomiopatiile rapid progresive, dar poate de fapt exacerba funcţia VS în hipertrofie. Inducerea şi activarea precoce a MMP pot fi esenţiale pentru răspunsul de vindecare a rănilor post-IM, iar inhibarea farmacologică exogenă a MMP poate înrăutăţi viabilitatea miocardică în perioada acută de IM. Cu toate acestea, activarea MMP miocardică crescută în mod persistent după un IM stabilit poate contribui la procesul dezadaptativ al expansiunii infarctului. Astfel, strategiile intervenţionale care vizează modularea ECM miocardică trebuie să fie specifice timpului şi bolii. Progrese ulterioare în interogarea directă a ECM miocardică28,30 şi în imagisticarea directă a activităţii MMP în miocard,29 ar putea oferi instrumentele necesare pentru a aborda această problemă complexă.

Din primul raport al importanţei colagenazei de către Gross şi colab.178 în ceea ce priveşte reabsorbţia unei cozi de mormoloc, acum este recunoscut clar că remodelarea ECM joacă un rol critic în structura şi funcţia ţesuturilor. ECM miocardică nu este o entitate pasivă, ci mai degrabă o entitate complexă şi dinamică

micromediu care reprezintă un important sistem structural şi de semnalizare în cadrul miocardului. Cercetările translaţionale şi clinice viitoare axate pe mecanismele celulare şi moleculare I care reglează structura şi funcţia ECM vor contribui probabil la o înţelegere îmbunătăţită a procesului de remodelare LV în CHF şi va produce noi ţinte terapeutice.

CH 5

Autorii doresc să recunoască contribuţiile semnificative ale studenţilor MUSC în medicină şi absolvenţi care au participat la programul de cercetare cardiotoracică care a făcut posibil acest capitol.

REFERINȚE

Konstam, M., Kronenberg, M., Rousseau, M., et al. (1993). Efectele enzimei de conversie a angiotensinei asupra progresiei pe termen lung a dilataţiei ventriculare stângi la pacienţii cu disfuncţie sistolică asimptomatică. Circulation, 88(1), 2277-2283.

Greenberg, B., Quinones, MA, Kollpillai, C., şi colab. (1995). Efectele terapiei pe termen lung cu enalapril asupra structurii şi funcţiei cardiace la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă. Circulation, 91, 2573-2581.

Erlebacher, JA, Weiss, JL, Weisfeldt, JL, et al. (1984). Dilatarea precoce a segmentului infarctat în infarctul miocardic transmural acut: rolul expansiunii infarctului în mărirea acută a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 4(2), 201-208.

Pfeffer, MA, & Braunwald, E. (1990). Remodelarea ventriculară după infarct miocardic. Observaţii experimentale şi implicaţii clinice. Circulation, 81, 1161-1172.

Sutton, MG, & Sharpe, N. (2000). Remodelarea ventriculară stângă după infarct miocardic: fiziopatologie şi terapie. Circulation, 101(25), 2981-2988.

Doughty, RN, Whalley, GA, Gamble, G., şi colab. (1997). Remodelarea ventriculară stângă cu carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă datorată bolii cardiace ischemice. J Am Coll Cardiol, 29, 1060-1066.

St John Sutton, M., Pfeffer, MA, Plappert, T., şi colab. (1994). Măsurătorile ecocardiografice bidimensionale cantitative sunt predictori majori ai evenimentelor cardiovasculare adverse după infarctul miocardic. Efectele protectoare ale captoprilului. Circulaţie, 89, 68-75.

Burlew, BS şi Weber, KT (2000). Ţesutul conjunctiv şi inima, semnificaţia funcţională şi mecanismele de reglare. Cardiol Clin, 18(3), 435-442.

Weber, KT, Pick, R., Janicki, JS, et al. (1988). Legături inadecvate de colagen în cardiomiopatia dilatată. Am Heart J, 116, 1641-1646.

Cluetjens, JPM, Verluyten, MJA, Smits, JFM şi colab. (1995). Remodelarea colagenului după infarct miocardic la inima de şobolan. Am J Pathol, 147(2), 325-338.

Spinale, FG (2007). Remodelarea matricei şi metaloproteinazele matriceale: influenţă asupra formei şi funcţiei cardiace. Physiol Rev, 87(4), 1285-1342.

Chapman, RE şi Spinale, FG (2004). Activarea proteazei extracelulare şi dezlegarea interstiţiului miocardic: paşi critici către aplicaţii clinice. Am J Physiol, 286(1), H1-H10.

Thomas, CV, Coker, ML, Zellner, JL, et al. (1998). Creşterea activităţii metaloproteinazei matriceale şi reglarea selectivă a miocardului VS de la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată în stadiu terminal. Circulaţie, 97, 1708-1715.

Spinale, FG, Coker, ML, Heung, LJ, şi colab. (2000). Un sistem de inducţie/activare a metaloproteinazei matriceale există în miocardul ventricularului stâng uman şi este reglat în sens pozitiv în insuficienţa cardiacă. Tiraj, 102, 1944-1949.

Gunja-Smith, Z., Morales, AR, Romanelli, R., et al. (1996). Remodelarea colagenului miocardic uman în cardiomiopatia dilatată idiopatică: rolul metaloproteinazelor şi legăturilor încrucişate piridinolină. Am J Pathol, 148, 1639-1648.

Li, YY, Feldman, AM, Sun, Y., şi colab. (1998). Expresia diferenţială a inhibitorilor tisulari ai metaloproteinazelor în inima umană defectuoasă. Circulaţie, 98, 1728-1734.

Spinale, FG, Coker, ML, Thomas, CV şi colab. (1998). Modificări dependente de timp ale activităţii şi expresiei metaloproteinazei matricei în timpul progresiei insuficienţei cardiace congestive: relaţie cu funcţia ventriculară şi a miocitelor. Circ Res, 82, 482-495.

Spinale, FG, Krombach, RS, Coker, ML, et al. (1999). Inhibarea metaloproteinazei matriceale în timpul dezvoltării insuficienţei cardiace congestive la porci: efecte asupra geometriei şi funcţiei ventriculului stâng. Circ Res, 85, 364-376.

Rohde, LE, Ducharme, A., Arroyo, LH, et al. (1999). Inhibarea metaloproteinazei matriceale atenuează mărirea precoce a ventriculului stâng după infarctul miocardic experimental la şoareci. Circulation, 99, 3063-3070.

Creemers, E., Davis, JN, Parkhurst, AM, et al. (2003). Deficienţa inhibitorului tisular al genei metaloproteinazei-1 a matricei exacerbează remodelarea LV după infarctul miocardic la şoareci. Am J Physiol, 284(1), H364-H371.

Coker, ML, Thomas, CV, Clair, MJ, et al. (1998). Activitatea metaloproteinazei matricei miocardice şi abundenţa cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Physiol, 274(43), H1516-H1523.

Matsumura, S., Iwanaga, S., Mochizuki, S., şi colab. (2005). Deleţia ţintită sau inhibarea farmacologică a MMP-2 previne ruptura cardiacă după infarctul miocardic la şoareci. J Clin Invest, 115(3), 599-609.

Heymans, S., Luttun, A., Nuyens, D., şi colab. (1999). Inhibarea activatorilor de plasminogen sau a metaloproteinazelor matriceale previne ruptura cardiacă, dar afectează angiogeneza terapeutică şi provoacă insuficienţă cardiacă. Nat Med, 5, 1135-1142.

Ducharme, A., Frantz, S., Aikawa, M., et al. (2000). Deleţia ţintită a metaloproteinazei-9 a matricei atenuează mărirea ventriculului stâng şi acumularea de colagen după infarctul miocardic experimental. J Clin Invest, 106, 55-62.

Peterson, JT, Hallak, H., Johnson, L., şi colab. (2001). Inhibarea metaloproteinazei matriceale atenuează remodelarea şi disfuncţia ventriculului stâng într-un model de şobolan de insuficienţă cardiacă progresivă. Circulation, 103, 2303-2309.

Li, YY, Feng, Y., McTiernan, CF, et al. (2001). Reglarea în jos a metaloproteinazelor matriceale şi reducerea leziunilor de colagen în inima umană în deficienţă după sprijinul cu dispozitive de asistenţă ventriculară stângă. Circulation, 104, 1147-1152.

Kim, HE, Dalal, SS, Young, E., şi colab. (2000). Perturbarea matricei extracelulare miocardice duce la disfuncţie cardiacă. J Clin Invest, 106, 857-866.

Deschamps, AM, Apple, KA, Hardin, AE şi colab. (2005). Activitatea metaloproteinazei matricei interstiţiale miocardice este alterată de modificările mecanice ale încărcării VS: interacţiunea cu receptorul angiotensinei de tip 1. Circ Res, 96(10), 1110-1118.

Su, H., Spinale, FG, Dobrucki, LW, şi colab. (2005). Imagistica ţintită neinvazivă a activării metaloproteinazei matriceale într-un model murin de remodelare postinfarct. Circulation, 112(20), 3157-3167.

Deschamps, AM, Yarbrough, WM, Squires, CE, et al. (2005). Traficul metaloproteinazei matricei membranare de tip 1 (MT1-MMP) în ischemie şi reperfuzie: relaţie cu activitatea interstiţială MT1-MMP. Circulation, 111(9), 1166-1174.

Mecham, RP, & Heuser, J. (1990). Organizarea tridimensională a matricei extracelulare în cartilajul elastic, văzută prin microscopie electronică cu congelare rapidă, deep etch. Connect Tissue Res, 24(2), 83-93.

Ross, RS şi Borg, TK (2001). Integrinele şi miocardul. Circ Res, 88 (11), 11121119, 8.

Keller, RS, Shai, SY, Babbitt, CJ şi colab. (2001). Perturbarea funcţiei integrinei în miocardul murin duce la letalitate perinatală, fibroză şi performanţă cardiacă anormală. Am J Pathol, 158, 1079-1090.

Hornberger, LK, Singhroy, S., Cavalle-Garrido, T., et al. (2000). Sinteza matricei extracelulare și aderența prin integrinele beta(1) sunt critice pentru proliferarea miocitelor ventriculare fetale. Circ Res, 87, 508-515.

Spinale, FG, Tomita, M., Zellner, JL, et al. (1991). Remodelarea colagenului și modificări ale funcției VS în timpul dezvoltării și recuperării din tahicardia supraventriculară. Am J Physiol, 261, H308-H318.

Stroud, JD, Baicu, CF, Barnes, MA, et al. (2002). Proprietățile vâscoelastice ale miocardului hipertrofiat cu supraîncărcare de presiune: efectele tratamentului cu un tratament cu serin protează. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282(6), H232-H235.

Nimni, ME (1993). Colagenul fibrilar: biosinteza lor, structura moleculară și modul de asamblare. În MA Zern și LM Reid (eds.). Matricea extracelulară. New York: Marcel Dekker.

Asif, M., Egan, J., Vasan, S., și colab. (2000). Un ruptor avansat de legături încrucișate de produs final de glicare poate inversa creșterile legate de vârstă ale rigidității miocardice. Proc Natl Acad Sci USA, 97(6), 2809-2813.

Kato, S., Spinale, FG, Tanaka, R., și colab. (1995). Inhibarea reticulării colagenului: efecte asupra colagenului fibrilar și a funcției diastolice a ventriculului stâng. Am J Physiol, 269(38), H863-H868.

Cooper, ME (2004). Importanța produselor finale de glicație avansată în bolile cardiovasculare și renale asociate diabetului. Am JHypertens, 17 (12 pct. 2), 31S-38S.

Risteli, L., & Risteli, J. (1990). Metode neinvazive pentru detectarea fibrozei de organe. În M. Rojkind (Ed.). Concentrați-vă pe țesutul conjunctiv în sănătate și boală. Boca Raton, FL: CRC Press.

Schuppan, D. (1991). Polipeptide din țesut conjunctiv din ser ca parametri pentru monitorizarea tratamentului antifibrotic în fibrogeneza hepatică. J Hepatol, 13 (supliment 3), S17-S25.

Diez, J., & Laviades, C. (1997). Monitorizarea turnover-ului de colagen fibrilar în bolile de inimă hipertensive. Cardiovasc Res, 35, 202-205.

Diez, J., Laviades, C., Primar, G., et al. (1995). Creșterea concentrațiilor serice de peptide procolagen în hipertensiunea esențială. Relatie cu alterarile cardiace. Circulație, 91, 1450-1456.

Diez, J., Panizo, A., Gil, MJ, et al. (1996). Markeri serici ai metabolismului colagenului de tip I la șobolanii hipertensivi spontan. Relație cu fibroza miocardică. Circulation, 93, 1026-1032.

Borg, TK, Goldsmith, EC, & Price, R. (2000). et. Specializarea liniei Z a miocitelor cardiace. Cardiovasc Res, 46, 277-285.

Pham, CG, Harpf, AE, Keller, RS şi colab. (2000). Integrina beta(1D) specifică muşchilor striaţi şi FAK sunt implicate în calea de răspuns hipertrofic al miocitelor cardiace. Am J Physiol, 279(6), H2916-H2926.

Kuettner, KE şi Kimuar, JH (1985). Proteoglicani: o prezentare generală. J Cell Biochem, 27, 327-336.

Sivasubramanian, N., Coker, ML, Kurrelmeyer, KM, et al. (2001). Remodelarea ventriculară stângă la şoarecii transgenici cu supraexpresie restrictivă cardiacă a factorului de necroză tumorală. Circulation, 104(7), 826-831.

Bradham, WS, Bozkurt, B., Gunasinghe, H., et al. (2002). Factorul de necroză tumorală-alfa şi remodelarea miocardică în progresia insuficienţei cardiace: o perspectivă actuală. Cardiovasc Res, 53(4), 822-830.

Fowlkes, JL şi Winkler, MK (2002). Explorarea interfeţei dintre activitatea metaloproteinazei şi factorul de creştere şi biodisponibilitatea citokinelor. Cytokine Growth Factor Rev, 13(3), 277-287.

Annes, JP, Munger, JS şi Rifkin, DB (2003). Înţelegerea activării latente a TGFbeta. J Cell Sci, 116 (pt 2), 217-224.

Isogai, Z., Ono, RN, Ushiro, S., şi colab. (2003). Proteina 1 de legare a factorului de creştere transformator latent interacţionează cu fibrilina şi este o proteină asociată cu microfibrile. J Biol Chem, 278(4), 2750-2757.

Rifkin, DB (2005). Proteine de legare a factorului de creştere transformator latent-beta (TGF-beta): orchestratori ai disponibilităţii TGF-beta. J Biol Chem, 280(9), 7409-7412.

Bobik, A. (2006). Factor de creştere transformator-beta şi tulburări vasculare. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 26(8), 1712-1720.

Roberts, AB, Sporn, MB, Assoian, RK şi colab. (1986). Factor de creştere transformator de tip beta: inducerea rapidă a fibrozei şi angiogenezei in vivo şi stimularea formării de colagen in vitro. Proc Natl Acad Sci USA, 83(12), 4167-4171.

Leask, A. şi Abraham, DJ (2004). Semnalizarea TGF-beta şi răspunsul fibrotic. FASEB J, 18(7), 816-827.

Weber, KT, Janicki, JS, Shroff, SG şi colab. (1988). Remodelarea colagenului a miocardului primatelor neumane supraîncărcate de presiune, hipertrofiate. Circ Res, 62, 757765.

Abrahams, C., Janicki, JS şi Weber, KT (1987). Hipertrofia miocardică la Macaca fascicularis. Remodelarea structurală a matricei de colagen. Lab Invest, 56, 676-683.

Fielitz, J., Leuschner, M., Zurbrugg, HR, et al. (2004). Reglarea metaloproteinazelor matriceale şi a inhibitorilor acestora în miocardul ventricularului stâng al pacienţilor cu stenoză aortică. J Mol Med, 82, 809-820.

Polyakova, V., Hein, S., Kostin, S., şi colab. (2004). Metaloproteinazele matriceale şi inhibitorii lor tisulari în miocardul uman supraîncărcat cu presiune în timpul progresiei insuficienţei cardiace. J Am Coll Cardiol, 44, 1609-1618.

Nagatomo, Y., Carabello, BA, Coker, ML, et al. (2000). Efecte diferenţiate ale presiunii sau supraîncărcării de volum asupra nivelurilor MMP miocardice şi controlului inhibitor. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278, H151-H161.

Heymans, S., Schroen, B., Vermeersch, P., şi colab. (2005). Expresia cardiacă crescută a inhibitorului de ţesut al metaloproteinazei-1 şi a inhibitorului de ţesut al metaloproteinazei-2 este legată de fibroza şi disfuncţia cardiacă în inima umană cronică supraîncărcată de presiune. Circulation, 112, 1136-1144.

Lindsay, MM, Maxwell, P. şi Dunn, FG (2002). TIMP-1: un marker al disfuncţiei diastolice a ventriculului stâng şi al fibrozei în hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială, 40(2), 136-141.

Tayebjee, MH, MacFadyen, RJ şi Lip, GY (2003). Biologia matricei extracelulare: o nouă frontieră în legătura dintre patologia şi terapia hipertensiunii arteriale? JHypertens, 21(12), 2211-2218.

Tayebjee, MH, Karalis, I., Nadar, SK, et al. (2005). Metaloproteinaza-9 a matricei circulante şi inhibitorii tisulari ai nivelurilor metaloproteinazelor-1 şi -2 în hipertensiunea gestaţională. Am J Hypertens, 18(3), 325-329.

Tayebjee, MH, Lim, HS, Nadar, S., şi colab. (2005). Inhibitorul tisular al metaloproteinei ase-1 este un marker al disfuncţiei diastolice folosind Doppler tisular la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi hipertensiune arterială. Eur J Clin Invest, 35(1), 8-12.

Lopez, B., Gonzalez, A., Querejeta, R., et al. (2006). Modificările modelului de depunere de colagen pot contribui la deteriorarea funcţiei sistolice la pacienţii hipertensivi cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 48(1), 89-96.

Martos, R., Baugh, J., Ledwidge, M., et al. (2007). Insuficienţă cardiacă diastolică: dovezi ale creşterii turnover-ului miocardic de colagen legate de disfuncţia diastolică. Circulation, 115(7), 888-895.

Ahmed, SH, Clark, LL, Pennington, WR şi colab. (2006). Metaloproteinazele matriceale/inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor: relaţia dintre modificările determinanţilor proteolitici ai compoziţiei matricei şi manifestările structurale, funcţionale şi clinice ale bolii cardiace hipertensive. Circulation, 113(17), 2089-2096.

Elmas, E., Lang, S., Dempfle, CE, şi colab. (2007). Nivelurile plasmatice ridicate ale inhibitorului tisular al metaloproteinazei-1 (TIMP-1) şi interleukinei-8 (IL-8) caracterizează pacienţii predispuşi la fibrilaţie ventriculară care complică infarctul miocardic. Clin Chem Lab Med, 45(10), 1360-1365.

Hess, OM, Villari, B. şi Krayenbuehl, HP (1993). Disfuncţia diastolică în stenoza aortică. Circulaţie, 87(suppl 5), IV73-IV76.

Krayenbuehl, HP, Hess, OM, Monrad, ES şi colab. (1989). Structura miocardică a ventriculului stâng în boala valvei aortice înainte, intermediar şi târziu după înlocuirea valvei aortice. Circulation, 79(4), 744-755.

Monrad, ES, Hess, OM, Murakami, T., et al. (1988). Cursul temporal al regresiei hipertrofiei ventriculare stângi după înlocuirea valvei aortice. Circulation, 77(6), 1345-1355.

Lund, O., Emmertsen, K., Dorup, I., et al. (2003). Regresia hipertrofiei ventriculare stângi timp de 10 ani după înlocuirea valvulară pentru stenoza aortică este legată de profilul de risc preoperator. Eur Heart J, 24(15), 1437-1446.

Zile, MR, Baicu, CF, Alterări ale funcţiei ventriculare: insuficienţă cardiacă diastolică. În Mann DL, editor. Insuficienţa cardiacă: un însoţitor al bolii de inimă a lui Braunwald.

Poole-Wilson, PA (1993). Relaţia dintre mecanismele fiziopatologice şi rezultatul insuficienţei cardiace. J Am Coll Cardiol, 22, 22A-29A.

Douglas, PS, Morrow, R., Joli, A., et al. (1989). Forma ventriculară stângă, postîncărcare şi supravieţuire în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. J Am Coll Cardiol, 13, 311-315.

Stetler-Stevenson, WG (2008). Micromediul tumoral: reglarea de către efectele independente de MMP ale inhibitorului tisular al metaloproteinazelor-2. Cancer Metastasis Rev, 27(1), 57-66.

Catania, JM, Chen, G. şi Parrish, AR (2007). Rolul metaloproteinazelor matriceale în fiziopatologia renală. Am J Physiol Renal Physiol, 292(3), F905-F911.

Verstappen, J. şi Von den Hoff, JW (2006). Inhibitori tisulare ai metaloproteinazelor (TIMP): funcţiile lor biologice şi implicarea în bolile orale. J Dent Res, 85(12), 1074-1084.

Varghese, S. (2006). Metaloproteinazele matriceale şi inhibitorii lor în os: o privire de ansamblu asupra reglementării şi funcţiilor. Front Biosci, 11, 2949-2966.

Nagase, H., Visse, R., & Murphy, G. (2006). Structura şi funcţia metaloproteinazelor matriceale şi a TIMP-urilor. Cardiovasc Res, 69(3), 562-573.

Malemud, CJ (2006). Metaloproteinazele matriceale (MMP) în sănătate şi boală: o prezentare generală. Front Biosci, 11, 1696-1701.

Hwang, IK, Park, SM, Kim, SY şi colab. (2004). O abordare proteomică pentru identificarea substraturilor metaloproteinazei-14 ale matricei în plasma umană. Biochim Biophys Acta, 1702, 79-87.

În general, CM, Tam, EM, Kappelhoff, R., şi colab. (2004). Protează degradomică: descoperirea prin spectrometrie de masă a substraturilor de protează şi CLIP-CHIP, o

micromatrice ADN dedicată a tuturor proteazelor şi inhibitorilor umani. Biol Chem, 385, 493-504.

Woessner, JF, Jr., & Nagase, H. (2000). Substraturile proteice ale MMP-urilor. În metaloproteinazele şi TIMP-urile Matrix. New York: Oxford University Press.

Woessner, JF, Jr., & Nagase, H. (2000). Activarea formelor zimogene ale MMP-urilor. În metaloproteinazele şi TIMP-urile Matrix. New York: Oxford University Press.

Vincenti, MP (2001). Metaloproteinaza matriceală (MMP) şi genele inhibitorului tisulare al metaloproteinazei (TIMP). În I. Clark (Ed.). Protocoale de metaloproteinaze de matrice. Totowa, NJ: Humana Press.

Vincenti, MP şi Brinckerhoff, CE (2002). Reglarea transcripţională a genelor colagenazei (MMP-1, MMP-13) în artrită: integrarea căilor complexe de semnalizare pentru recrutarea factorilor de transcripţie specifici genei. Arthritis Res, 4, 157-164.

Bergman, MR, Cheng, S., Honbo, N., şi colab. (2003). Un situs funcţional de activare a proteinei 1 (AP-1) reglează transcripţia metaloproteinazei matriceale 2 (MMP-2) de către celulele cardiace prin interacţiuni cu heterodimerii JunB-Fra1 şi JunB-FosB. Biochem J, 369, 485-496.

Siwik, DA, Chang, DL şi Colucci, WS (2000). Interleukina-1beta şi factorul de necroză tumorală-alfa scad sinteza colagenului şi cresc activitatea metaloproteinazei matriceale în fibroblastele cardiace in vitro. Circ Res, 86, 1259-1265.

Rangaswami, H., Bulbule, A. şi Kundu, GC (2004). Kinaza care induce factorul nuclear joacă un rol crucial în activarea metaloproteinazei-9 promatricei mediată de factorul nuclear dependent de MAPK/IkappaBalpha kinază indusă de osteopontină. J Biol Chem, 279, 38921-38935.

Alfonso-Jaume, MA, Bergman, MR, Mahimkar, R., et al. (2006). Leziunea de ischemie şi perfuzie cardiacă induce expresia metaloproteinazei-2 a matricei prin componentele AP-1 FosB şi JunB. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291(4), H1838-H1846.

Mukherjee, R., Mingoia, JT, Bruce, JA, et al. (2006). Inducerea selectivă spaţio-temporală a metaloproteinazei matriceale-2 şi a transcripţiei metaloproteinazei matriceale-9 după infarct miocardic. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291(5), H2216-H2228.

Blankenberg, S., Rupprecht, HJ, Poirier, O., et al. (2003). Concentraţiile plasmatice şi variaţia genetică a metaloproteinazei matriceale 9 şi prognosticul pacienţilor cu boli cardiovasculare. Circulaţie, 107, 1579-1585.

Zhang, B., Ye, S., Herrmann, SM, şi colab. (1999). Polimorfismul funcţional în regiunea de reglare a genei gelatinazei B în raport cu severitatea aterosclerozei coronariene. Circulation, 99(14), 1788-1794.

Mizon-Gerard, F., de Groote, P., Lamblin, N., et al. (2004). Impactul prognostic al polimorfismelor genei metaloproteinazei matriceale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în funcţie de etiologia disfuncţiei sistolice ventriculare stângi. Eur Heart J, 25(8), 688-693.

Liu, PY, Chen, JH, Li, YH, şi colab. (2003). Efectul sinergic al polimorfismului promotor 5A/6A al stromelizinei-1 (matrice metalo-proteinaza-3) cu fumatul la debutul infarctului miocardic acut tânăr. Tromb Haemost, 90, 132-139.

Terashima, M., Akita, H., Kanazawa, K., et al. (1999). Polimorfismul promotorului 5A/6A al stromelizinei este asociat cu infarctul miocardic acut. Circulation, 99(21), 2717-2719.

Yamada, Y., Ohno, Y., Nakashima, Y., et al. (2002). Predicţia şi evaluarea efectelor secundare extrapiramidale induse de risperidonă pe baza ocupării receptorului de dopamină D(2). Synapse, 46(1), 32-37.

Beyzade, S., Zhang, S., Wong, YK, et al. (2003). Influenţa variaţiei genei metaloproteinazei-3 a matricei asupra extinderii aterosclerozei coronariene şi a riscului de infarct miocardic. J Am Coll Cardiol, 41, 2130-2137.

Hirashiki, A., Yamada, Y., Murase, Y., et al. (2003). Asocierea polimorfismelor genice cu boala coronariană la subiecţii cu risc scăzut sau ridicat, definite de factori de risc convenţionali. J Am Coll Cardiol, 42(8), 1429-1437.

Nojiri, T., Morita, H., Imai, Y., et al. (2003). Variaţiile genetice ale regiunilor promotoare ale metaloproteinazei-1 şi -3 ale matricei şi asocierile lor cu susceptibilitatea la infarct miocardic în japoneză. Int J Cardiol, 92(2-3), 181-186.

Martin, TN, Penney, DE, Smith, JA, et al. (2004). Polimorfisme ale promotorului metaloproteinazei-1 ale matricei şi modificări ale volumului ventricularului stâng în urma infarctului miocardic acut. Am J Cardiol, 94(8), 1044-1046.

Pearce, E., Tregouet, DA, Samnegârd, A., et al. (2005). Efectul de haplotip al genei metaloproteinazei-1 a matricei asupra riscului de infarct miocardic. Circ Res, 97(10), 1070-1076.

Samnegârd, A., Silveira, A., Lundman, P., et al. (2005). Concentraţia metaloproteinazei-3 din matricea serică este influenţată de genotipul promotorului MMP-3-1612 5A/6A şi este asociată cu infarctul miocardic. J Intern Med, 258(5), 411-419.

Vasku, A., Goldbergovâ, M., Izakovicovâ Holla, L., et al. (2004). Un haplotip constituit din patru polimorfisme promotoare MMP-2 (-1575G/A, -1306C/T, -790T/G şi -735C/T) este asociat cu boala coronariană a triplu-vaselor. Matrix Biol, 22(7), 585-591.

Horne, BD, Camp, NJ, Carlquist, JF şi colab. (2007). Asocieri de polimorfism multiplu ale genelor metaloproteinazei cu 7 matrice şi inhibitori de ţesut cu infarct miocardic şi boală coronariană angiografică. Am Heart J, 154(4), 751-758.

Vincenti, MP şi Brinckerhoff, CE (2007). Transducţia semnalului şi reglarea specifică tipului celular a expresiei genei metaloproteinazei matriceale: MMP-urile pot fi bune pentru dvs.? J Cell Physiol, 213(2), 355-364.

Deschamps, AM şi Spinale, FG (2006). Revizuire în prim-plan: căi de inducţie a metaloproteinazei matriceale în insuficienţa cardiacă: molecule bioactive şi reglarea transcripţională. Cardiovasc Res, 69(3), 666-676.

Mauviel, A. (1993). Reglarea citokinelor a expresiei genei metaloproteinazei. J Cell Biochem, 53, 288-295.

MacNaul, KL, Chartrain, N., Lark, M., et al. (1990). Expresia dezordonată a stromelizinei, colagenazei şi inhibitorului de ţesut al metaloproteinazelor-1 în fibroblastele sinoviale umane reumatoide: efectele sinergice ale interleukinei-1 şi ale factorului de necroză tumorală-a asupra expresiei stromelizinei. J Biol Chem, 265, 17238-17245.

Schroen, DJ şi Brincherhoff, CE (1996). Receptorii hormonali nucleari inhibă expresia genei metaloproteinazei matriceale (MMP) prin diverse mecanisme. Gene Expr, 6(4), 197-207.

Ries, C., & Petrides, PE (1995). Reglarea citokinelor a activităţii metaloproteinazei matriceale şi disfuncţia de reglare în boală. Biol Chem, 376, 345-355.

Bond, M., Fabunmi, RP, Baker, AH, şi colab. (1998). Reglarea sinergică a metaloproteinazei-9 de către factorii de creştere şi citokinele inflamatorii: o cerinţă absolută pentru factorul de transcripţie NF-kappa B. FEBS Lett, 435 (1), 29-34.

Kida, Y., Kobayashi, M., Suzuki, T., et al. (2005). Interleukina-1 stimulează producţia de citokine, prostaglandine E2 şi metaloproteinaze-1 matrice prin activarea MAPK/AP-1 şi NF-kappaB în fibroblastele gingivale umane. Cytokine, 29, 159-168.

Biswas, C., Zhang, Y., DeCastro, R., et al. (1995). Factorul stimulator al colagenazei derivate din celulele tumorale umane (renumit EMMPRIN) este un membru al superfamiliei imunoglobulinelor. Cancer Res, 55, 434-439.

Toole, BP (2003). Emmprin (CD147), un regulator al suprafeţei celulare a producţiei şi funcţiei metaloproteinazei matriceale. Curr Top Dev Biol, 54, 371-389.

Guo, H., Zucker, S., Gordon, MK, şi colab. (1997). Stimularea producţiei de metaloproteinază a matricei de către inductorul de metaloproteinază a matricei extracelulare recombinant din celulele ovarelor de hamster chinezesc transfectate. J Biol Chem, 272, 24-27.

Schmidt, R., Bultmann, A., Ungerer, M., et al. (2006). Inductorul metaloproteinazei matricei extracelulare reglează activitatea metaloproteinazei matricei în celulele cardiovasculare: implicaţii în infarctul miocardic acut. Circulation, 113, 834-841.

Sato, H., Takino, T., Okada, Y., et al. (1994). O metaloproteinază matriceală exprimată pe suprafaţa celulelor tumorale invazive. Nature, 370, 61-65.

Osenkowski, P., Toth, M. şi Fridman, R. (2004). Procesarea, eliminarea şi endocitoza metaloproteinazei cu matrice 1 de tip membranar (MT1-MMP). J Cell Physiol, 200, 2-10.

Lehti, K., Valtanen, H., Wickstrom, SA, et al. (2000). Reglarea activităţii metaloproteinazei matricei de tip membranar-1 prin domeniul său citoplasmatic. J Biol Chem, 275, 1500615013.

Remacle, AG, Rozanov, DV, Baciu, PC, et al. (2005). Domeniul transmembranar este esenţial pentru traficul microtubular al metaloproteinazei matricei membranare de tip 1 (MT1-MMP). J Cell Sci, 118, 4975-4984.

Pavlaki, M., Cao, J., Hymowitz, M., şi colab. (2002). O secvenţă conservată în domeniul propeptidic al metaloproteinazei matricei de tip membranară 1 este critică pentru funcţionarea ca chaperonă intramoleculară. J Biol Chem, 277, 2740-2749.

Guo, C. şi Piacentini, L. (2003). Activarea MMP-2 indusă de colagen de tip I coincide cu reglarea în sus a metaloproteinazei matricei de tip 1 de membrană şi TIMP-2 în fibroblastele cardiace. J Biol Chem, 278, 46699-46708.

Stawowy, P., Meyborg, H., Stibenz, D., et al. (2005). Proprotein convertazele asemănătoare furinei sunt regulatori centrali ai cascadei proteolitice metaloproteinaze-pro-matricei metaloproteinaze-pro-matriceale de tip membranar în ateroscleroză. Circulaţie, 111, 28202827.

Wilson, EM, Moainie, SL, Baskin, JM, et al. (2003). Inducerea specifică regiunii şi tipului a metaloproteinazelor matriceale în remodelarea post-infarct miocardic. Circulation, 107, 2857-2863.

Mukherjee, R., Brinsa, TA, Dowdy, KB, et al. (2003). Expansiunea infarctului miocardic şi inhibarea metaloproteinazei matriceale. Circulation, 107, 618-625.

Yarbrough, WM, Mukherjee, R., Escobar, GP şi colab. (2003). Dirijarea selectivă şi sincronizarea inhibării metaloproteinazei matriceale în remodelarea post-infarct miocardic. Circulaţie, 108, 1753-1759.

Greene, J., Wang, M., Liu, YE, et al. (1996). Clonarea moleculară şi caracterizarea inhibitorului de ţesut uman al metaloproteinazei 4. J Biol Chem, 271, 30375-30380.

Liu, YE, Wang, M., Greene, J., şi colab. (1997). Prepararea şi caracterizarea inhibitorului tisular recombinant al metaloproteinazei 4 (TIMP-4). J Biol Chem, 272, 2047920483.

Tummalapalli, CM, Heath, BJ şi Tyagi, SC (2001). Inhibitorul tisular al metaloproteinazei-4 instigă apoptoza în fibroblastele cardiace transformate. J Cell Biochem, 80, 512-521.

Lovelock, JD, Baker, AH, Gao, F. şi colab. (2005). Efectele eterogene ale inhibitorilor tisulari ai metaloproteinazelor matriceale asupra fibroblastelor cardiace. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 288, H461-H468.

Oelmann, E., Herbst, H., Zuhlsdorf, M., şi colab. (2002). Inhibitorul tisular al metaloproteinazelor 1 este un factor de supraviețuire autocrin şi paracrin, cu funcţii suplimentare de reglare imună, exprimate de celulele Hodgkin/Reed-Sternberg. Sânge, 99, 258-267.

Guedez, L., Stetler-Stevenson, WG, Wolff, L., et al. (1998). Suprimarea in vitro a morţii celulare programate a celulelor B de către inhibitorul tisular al metaloproteinazelor-1. J Clin Invest, 102, 2002-2010.

Kai, H., Ikeda, H., Yusakawa, H., et al. (1998). Nivelurile din sângele periferic ale metaloproteinazelor matriceale-2 şi -9 sunt crescute la pacienţii cu sindroame coronariene acute. J Am Coll Cardiol, 32, 368-372.

Hojo, Y., Ikeda, U., Ueno, S., et al. (2001). Exprimarea metaloproteinazelor matriceale la pacienţii cu infarct miocardic acut. Jpn Circ J, 65, 71-75.

Webb, CS, Bonnema, DD, Ahmed, SH şi colab. (2006). Profilul temporal specific al eliberării metaloproteinazei matriceale apare la pacienţii după infarct miocardic: relaţie cu remodelarea ventriculului stâng. Circulation, 114(10), 1020-1027.

Orn, S., Manhenke, C., Squire, IB, şi colab. (2007). MMP-2, MMP-9 şi N-BNP în plasmă la supraviețuitorii pe termen lung după un infarct miocardic complicat: relaţie cu măsurile imagistice prin rezonanţă magnetică cardiacă ale structurii şi funcţiei ventriculului stâng. J Card Fail, 13(10), 843-849.

Tian, H., Cimini, M., Fedak, PW, et al. (2007). Deficitul de TIMP accelerează remodelarea cardiacă după infarctul miocardic. J Mol Cell Cardiol, 43(6), 733-743.

Brower, GL, Chancey, AL, Thanigaraj, S., et al. (2002). Relaţia cauză-efect între numărul mastocitelor miocardice şi activitatea metaloproteinazei matriceale. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 283(2), H518-H525.

Chancey, AL, Brower, GL, Peterson, JT şi colab. (2002). Efectele inhibării metaloproteinazei matricei asupra remodelării ventriculare din cauza supraîncărcării de volum. Circulation, 105(16), 1983-1988.

Mujumdar, VS şi Tyagi, SC (1999). Reglarea temporală a componentelor matricei extracelulare în tranziţia de la hipertrofia compensatorie la insuficienţa cardiacă decompensatoare. J Hypertens, 17, 261-270.

**84 146. Li, H., Simon, H., Bocan, TM, şi colab. (2000). Expresia MMP/TIMP este spontană**

şobolani hipertensivi cu insuficienţă cardiacă; efectul inhibiţiei ACE şi MMP. Cardiovasc Res, mb 46, 298-306.

I 147. Morita, H., Khanal, S., Rastogi, S., et al. (2006). Inhibarea selectivă a metaloproteinazei matriceale atenuează progresia disfuncţiei ventriculare stângi şi remodelarea la câinii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 290(6), H2522-H2527. 148. Leeman, MF, Curran, S. şi Murray, GI (2002). Structura, reglarea şi funcţia metaloproteinazei-13 a matricei umane. Crit RevBiochem Mol Biol, 37(3), 149-166. CH 5

149. Brinckerhoff, CE, Rutter, JL, & Benbow, U. (2000). Colagenaze interstiţiale ca

markeri ai progresiei tumorii. Clin Cancer Res, 6(12), 4823-4830.

Spruill, LS, Lowry, AS, Stroud, RE, et al. (2007). Transcripţia şi translaţia metaloproteinazei cu matrice de tip membrană de tip 1 în fibroblastele miocardice de la pacienţi cu funcţie ventriculară stângă normală şi de la pacienţi cu cardiomiopatie. Am J Physiol Cell Physiol, 293(4), C1362-C1373.

Fedak, PW, Smookler, DS, Kassiri, Z., şi colab. (2004). Deficitul de TIMP-3 duce la cardiomiopatie dilatativă. Circulation, 110(16), 2401-2409.

Yan, AT, Yan, RT, Spinale, FG, şi colab. (2008). Relaţii dintre nivelurile plasmatice ale metaloproteinazelor matriceale şi profilul neurohormonal la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Eur J Heart Fail, 10(2), 125-128.

Yan, AT, Yan, RT, Spinale, FG, şi colab. (2006). Nivelul metaloproteinazei-9 din matricea plasmatică este corelat cu volumele ventriculare stângi şi cu fracţia de ejecţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 12(7), 514-519.

Cavusoglu, E., Ruwende, C., Chopra, V., et al. (2006). Inhibitorul tisular al metaloproteinazei-1 (TIMP-1) este un predictor independent al mortalităţii de orice cauză, mortalităţii cardiace şi infarctului miocardic. Am Heart J, 151, e1101-e1108.

Sundstrom, J., Evans, JC, Benjamin, EJ, et al. (2004). Relaţiile metaloproteinazei-9 ale matricei plasmatice cu factorii clinici de risc cardiovascular şi măsurile ecocardiografice ale ventriculului stâng: Studiul Framingham Heart. Circulation, 109, 2850-2856.

Sundstrom, J., Evans, JC, Benjamin, EJ, et al. (2004). Relaţiile dintre nivelurile plasmatice totale de TIMP-1 cu factorii de risc cardiovascular şi măsurile ecocardiografice: Studiul Framingham Heart. Eur Heart J, 25, 1509-1516.

Wagner, DR, Delagardelle, C., Ernens, I., et al. (2006). Metaloproteinaza-9 matriceală este un marker al insuficienţei cardiace după infarctul miocardic acut. J Card Fail, 12, 66-72.

Inoue, T., Kato, T., Takayanagi, K., et al. (2003). Metaloproteinaza-1 şi -3 a matricei circulante la pacienţii cu sindrom coronarian acut. Am J Cardiol, 92(12), 1461-1464.

Nanni, S., Melandri, G., Hanemaaijer, R., et al. (2007). Metaloproteinazele matriceale în ateroscleroza coronariană prematură: influenţa inhibitorilor, a inflamaţiei şi a polimorfismelor genetice. Transl Res, 149(3), 137-144.

Tuomainen, AM, Nyyssonen, K., Laukkanen, JA, et al. (2007). Concentraţiile serice ale metaloproteinazei-8 ale matricei sunt asociate cu rezultatul cardiovascular la bărbaţi. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 27(12), 2722-2728.

Tayebjee, MH, Lip, GY, Tan, KT şi colab. (2005). Metaloproteinaza-9 a matricei plasmatice, inhibitor tisular al metaloproteinazei-2 şi nivelurile ligandului CD40 la pacienţii cu boală coronariană stabilă. Am J Cardiol, 96(3), 339-345.

Blankenberg, S., Rupprecht, HJ, Poirier, O., et al. (2003). Concentraţiile plasmatice şi variaţia genetică a metaloproteinazei matriceale 9 şi prognosticul pacienţilor cu boli cardiovasculare. Circulation, 107(12), 1579-1585.

Giansante, C., Fiotti, N., Di Chiara, A., et al. (2007). Rezultatul în spital al pacienţilor cu sindrom coronarian acut: relaţia cu markerii de inflamaţie şi remodelare. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 8(8), 602-607.

Jguirim-Souissi, I., Jelassi, A., Addad, F., et al. (2007). Metaloproteinaza-12 din plasmă şi inhibitorul tisular al nivelurilor de metaloproteinază-1 şi prezenţa, severitatea şi rezultatul bolii coronariene. Am J Cardiol, 100(1), 23-27.

Fukuda, D., Shimada, K., Tanaka, A., et al. (2006). Comparaţia nivelurilor de metaloproteinază-9 a matricei serice la pacienţii cu infarct miocardic acut faţă de angina pectorală instabilă versus angina pectorală stabilă. Am J Cardiol, 97(2), 175-180.

Squire, IB, Evans, J., Ng, LL, şi colab. (2004). MMP-9 şi MMP-2 plasmatice în urma infarctului miocardic acut la om: corelaţia cu parametrii ecocardiografici şi neuroumorali ai disfuncţiei ventriculare stângi. J Card Fail, 10(4), 328-333.

Hlatky, MA, Ashley, E., Quertermous, T., et al. (2007). Nivelurile circulante ale metaloproteinazei matriceale, polimorfismele genetice şi susceptibilitatea la infarct miocardic acut la pacienţii cu boală coronariană. Am Heart J, 154(6), 1043-1051.

Manginas, A., Bei, E., Chaidaroglou, A., et al. (2005). Nivelurile periferice ale metaloproteinazei matriceale-9, interleukinei-6 şi proteinei C-reactive sunt crescute la pacienţii cu sindroame coronariene acute: corelaţii cu troponina I serice. Clin Cardiol, 28(4), 182-186.

Peterson, JT (2006). Importanţa estimării indicelui terapeutic în dezvoltarea inhibitorilor metaloproteinazei matriceale. Cardiovasc Res, 69, 677-687.

Yip, D., Ahmad, A., Karapetis, CS, et al. (1999). Inhibitori ai metaloproteinazei matriceale: aplicaţii în oncologie. Invest New Drugs, 17, 387-399.

Tierney, GM, Griffin, NR, Stuart, RC şi colab. (1999). Un studiu pilot al siguranţei şi efectelor inhibitorului de metaloproteinază matricială marimastat în cancerul gastric. Eur J Cancer, 35, 563-568.

Rosemurgy, A., Harris, J., Langleben, A., et al. (1999). Marimastat la pacienţii cu cancer pancreatic avansat: un studiu de determinare a dozei. Am J Clin Oncol, 22, 247-252.

Renkiewicz, R., Qiu, L., Lesch, C., et al. (2003). Reacţii adverse musculoscheletice induse de marimastat inhibitori de metaloproteinază cu matrice cu spectru larg la şobolani. Artrita Rheum, 48, 1742-1749.

Matter, H. şi Schudok, M. (2004). Progrese recente în proiectarea inhibitorilor de metaloprotează de matrice. Curr Opin DrugDiscovDevel, 7, 513-535.

În general, CM, & Lopez-Otin, C. (2002). Strategii pentru inhibiţia MMP în cancer: inovaţii pentru era post-proces. Nat Rev Cancer, 2, 657-672.

King, MK, Coker, ML, Goldberg, A., şi colab. (2003). Inhibarea selectivă a metaloproteinazei matricei cu insuficienţă cardiacă în curs de dezvoltare: efecte asupra funcţiei şi structurii ventriculului stâng. Circ Res, 92, 177-185.

Hudson, MP, Armstrong, PW, Ruzyllo, W., şi colab. (2006). Efectele inhibitorului selectiv al metaloproteinazei matriceale (PG-116800) pentru a preveni remodelarea ventriculară după infarctul miocardic: rezultatele studiului PREMIER (prevenirea remodelării precoce a infarctului miocardic). J Am Coll Cardiol, 48, 15-20.

Gross, J. şi Lapiere, CM (1962). Activitatea colagenolitică în ţesuturile amfibiene: un test de cultură de ţesuturi. Proc Natl Acad Sci USA, 48, 1014-1022.

Rossi, MA (2001). Schelet de ţesut conjunctiv în ventriculul stâng normal şi în hipertrofia ventriculară stângă hipertensivă şi miocardita cronică chagasică. Med Sci Monit, 7, 820-832.

CAPITOLUL 6

Saurabh Jha şi Richard N. Kitsis

În insuficienţa cardiacă avansată, miocardul nu poate pompa suficient sânge pentru a satisface cerinţele organismului. În mod tradiţional, se crede că patogeneza acestui sindrom este rezultatul unor anomalii structurale şi funcţionale multiple ale miocardului, inclusiv miocite cardiace, nonmiocite şi interstiţiu.1 Declanşatorii includ creşterea sarcinii hemodinamice, citokine inflamatorii, semnalizarea renină-angiotensină-aldosteron şi

catecolamine. Anomaliile rezultate în miocite cardiace includ modificări ale căilor multiple de semnalizare intracelulară, inclusiv desensibilizarea adrenergică, anomalii ale manipulării intracelulare a Ca2+, dereglarea cuplării excitaţie-contracţie, remodelarea miofibrilară şi citoscheletică şi modificări ale funcţiei mitocondriale şi ale energiei. Aceste mecanisme, care sunt discutate în altă parte în acest volum, sunt într-adevăr importante în patogeneza insuficienţei cardiace.

Spre deosebire de procesele menţionate anterior, care induc disfuncţii în celulele vii, cercetările recente au evidenţiat un rol critic pentru moartea miocitelor cardiace în patogenia insuficienţei cardiace.2 În unele cazuri, moartea miocitelor cardiace este declanşată de aceiaşi stimuli care provoacă disfuncţia miocitelor cardiace, deşi rămâne neclar în majoritatea situaţiilor dacă moartea celulară şi funcţia celulară sunt legate de cauzalitate. Cel mai frecvent, totuşi, precipitantul de bază al morţii miocitelor cardiace este multifactorial. Rata absolută a morţii miocitelor cardiace în inimile în deficienţă este destul de scăzută, dar, aşa cum am discutat mai târziu, este de 10 ori până la 100 de ori mai mare decât cea a inimilor de control. Mai mult, deoarece insuficienţa cardiacă este o afecţiune cronică, o creştere modestă a ratei de moarte celulară poate duce la o pierdere cumulată substanţială de celule pe parcursul bolii. În timp ce regenerarea miocitelor cardiace din celulele progenitoare3 şi/sau prin auto-replicare4 poate atenua unele dintre aceste pierderi, amploarea acestui răspuns, cel puţin în condiţii bazale, pare inadecvată pentru a compensa. Pierderea miocitelor cardiace determină remodelare patologică şi disfuncţie sistolică, deşi mecanismele detaliate nu au fost delimitate.

PREZENTARE GENERALĂ A MOARTEI CELULARE

Moartea celulară a fost în mod clasic văzută ca pasivă şi nereglementată, singura excepţie fiind unele cazuri de moarte celulară în timpul dezvoltării, unde modelul temporo-spaţial foarte reproductibil al dispariţiei celulare sugerează că aceste evenimente sunt cumva „programate". La mijlocul anilor 1980, H. Robert Horvitz şi colab. au demonstrat că acesta a fost cazul identificând o mică reţea de gene care reglează moartea celulară în nematodul în curs de dezvoltare (vierme rotund) Caenorhabditis elegans5 (Figura 6-1, A). Această lucrare a fost inovatoare prin faptul că a oferit prima dovadă definitivă că moartea celulelor ar putea fi un proces reglementat care a fost efectuat de celula însăşi. Termenul „moarte celulară programată" a fost folosit pentru a descrie aceste morţi celulare în dezvoltare, iar mai târziu a fost aplicat mai vag pentru a descrie orice tip de moarte celulară reglată. Este important de reținut, totuși, că „programat" nu înseamnă că semnalele de a muri trebuie să provină

**FIGURA 6-1 Conservarea evolutivă a căilor de apoptoză. A, Moartea celulară programată în timpul dezvoltării Caenorhabditis elegans. Tocmai 131 de celule (din cele 1090 de celule somatice ale hermafroditului adult) mor la anumite momente în timpul dezvoltării nematodelor. Studiile de mutageneză au dezvăluit gene care reglează aceste decese.170 Aceste gene sunt denumite moarte celulară anormală, sau**

**ced, şi includ ced-3 şi ced-4, care promovează moartea, şi ced-9, care inhibă moartea. Mutaţiile cu pierderea funcţiei ale ced-9 au ca rezultat moartea pe scară largă, care poate fi salvată prin mutaţii cu pierderea funcţiei fie a ced-4, fie a ced-3. Astfel, ced-9 este în amonte şi inhibă ced-4 şi ced-3. Relația dintre ced-4 şi ced-3 a fost elucidată în studii în care s-a demonstrat că distrugerea ced-4 necesită ced-3.171 B, apoptoza mamiferelor. Deşi apoptoza la viermi şi la mamifere diferă în unele privinţe, modelul genetic a fost conservat de peste 600 de milioane de ani de evoluţie de la viermi la mamifere. Ortologul Ced-3 este familia de caspaze a cistein-proteazelor. Ced-4 este reprezentat de o singură proteină, Apaf-1, care funcţionează ca un adaptor în apoptozom. Ortologii Ced-9 sunt ramura antiapoptotică a familiei Bcl-2. Familia Bcl-2 de mamifere conţine, de asemenea, două subfamilii de proteine proapoptotice, dintre care una, ramura numai BH3, este prezentă în C. elegans. Proteina Egl-1, exclusiv BH3, inhibă Ced-9 pentru a promova apoptoza. Etapa echivalentă la mamifere este inhibarea Bcl-2 de către diferite proteine numai BH3. Proteinele de mamifere numai BH3 pot induce apoptoza prin mecanisme suplimentare. (Retipărit cu permisiunea de la Annual Review of Physiology, volumul 72 (c) 2010 de Annual Reviews www.annualreviews.org.)**

Moartea celulară este esenţială pentru viaţa normală în organismele metazoare. De exemplu, apoptoza este necesară pentru dezvoltarea şi viabilitatea embrionului normal la şoarece.11 Necroza apare şi în timpul dezvoltării, dar rolul său nu a fost încă definit. Un rol important de dezvoltare pentru „degenerarea" autofagică a fost demonstrat în mod clar la Drosophila.12 Apoptoza joacă, de asemenea, funcţii homeostatice critice în viaţa postnatală. Prin reglarea numărului de celule, menţine

compoziţia ţesuturilor complexe. În plus, apoptoza este un mijloc major de eliminare a celulelor transformate şi deteriorate.

Având în vedere aceste funcţii fundamentale, nu este surprinzător că dereglarea morţii celulare (prea puţin, prea mult sau localizată greşit) duce adesea la boală. De exemplu, defectele de apoptoză caracterizează majoritatea, dacă nu toate, cancerele. Explozia morţii celulare în timpul infarctului miocardic acut şi al accidentului vascular cerebral are loc atât prin apoptoză, cât şi prin necroză.2-7-8 În mod similar, atât apoptoza, cât şi necroza sunt factori cauzali în patogenia insuficienţei cardiace.2,13 Din nou, posibilul rol al morţii celulare autofagice în aceste procese este mai controversat şi va fi discutat mai târziu.

Noţiunea că moartea celulară poate fi atât reglată, cât şi un factor cauzal în patogeneza bolii umane a ridicat speranţe de manipulare farmacologică a morţii celulare în avantajul terapeutic. De fapt, acest lucru a fost deja realizat cu ABT-73714 (Abbott Pharmaceuticals), o moleculă mică „numai BH3-mimetică" (vezi discuţia ulterioară) care induce apoptoza şi care este în prezent în teste pentru cancerul uman. În schimb, ar putea fi posibil să se conceapă noi terapii pentru infarctul miocardic, accident vascular cerebral, insuficienţă

cardiacă, diabet şi anumite tulburări neurodegenerative bazate pe conceptul de inhibare a morţii celulare.

Acest capitol va trece în revistă baza fundamentală a morţii celulare şi relaţia acesteia cu patogeneza insuficienţei cardiace avansate. Se va lua în considerare interacţiunea dintre diferitele forme de moarte celulară. Atunci când este posibil, mecanismele de deces vor fi plasate în contextul fiziopatologiei tradiţionale a insuficienţei cardiace. În cele din urmă, vom rezuma provocările legate de dezvoltarea de noi terapii bazate pe inhibarea morţii celulare.

## APOPTOZA

Caracteristicile morfologice esenţiale ale apoptozei includ contracţia citoplasmatică, condensarea cromatinei şi marginea faţă de aspectul interior al membranei nucleare; înmugurirea membranei plasmatice; şi fragmentarea citoplasmei şi a nucleului în corpuri apoptotice închise în membrană15 (vezi Tabelul 6-2). Acestea din urmă sunt fagocitate de macrofage sau de celulele învecinate. Integritatea membranei plasmatice este menţinută până la sfârşitul procesului, nedeclanşând astfel un răspuns inflamator. Spre deosebire de apoptoză, necroza implică pierderea precoce a integrităţii membranei plasmatice şi pierderea conţinutului intracelular în interstiţiu, ducând la inflamaţie.

Deşi definită de criteriile morfologice menţionate anterior, principala caracteristică funcţională a apoptozei este natura sa reglată. Maşina apoptotică este parte a celulei însăşi. În cele mai multe cazuri, proteinele relevante sunt prezente constitutiv şi trebuie doar declanşate pentru a se asambla în complexe multiproteice specifice care provoacă moartea celulei (vezi discuţia ulterioară). Stimulii de moarte înşişi pot avea originea în interiorul celulei (de exemplu, stresul oxidativ, proteinele pliate greşit) sau în afara celulei (de exemplu, citokine, lipsa de nutrienţi). Apoptoza este mediată de două căi interconectate, conservate evolutiv: calea extrinsecă (sau receptorul morţii) şi calea intrinsecă (sau reticulul mitocondrial/endoplasmatic [ER]) (Figura 6-2). Obiectivul imediat al acestor căi este activarea caspazelor.

### Caspaze

Caspazele sunt o familie de cistein-proteaze care scindează proteinele după resturile de acid aspartic.16 Aceste proteaze există într-o ierarhie cu caspazele 2, 8, 9 şi 10 din amonte şi caspazele 3, 6 şi 7 din aval. Caspazele sunt sintetizate ca procaspaze în mare parte inactive. Procaspazele din amonte, care sunt în mod normal monomerice, devin activate atunci când sunt forţate să se dimerizeze17 în urma recrutării în complexe multiproteice, cum ar fi complexul de semnalizare care induce moartea (DISC) sau apoptozomul. Odată activate, caspazele din amonte suferă autoclivare, dar dimerizarea mai degrabă decât autoclivarea este evenimentul de activare primar. Caspazele activate din amonte apoi scindează procaspazele din aval. Spre deosebire de procaspazele din amonte, procaspazele din aval există deja ca dimeri. În schimb, evenimentul de activare pentru procaspazele din aval este clivajul,18 care separă procaspaza în trei părţi: prodomeniu, subunitatea p20 şi subunitatea

p10. Caspaza activată în aval este formată prin reasamblarea necovalentă a două subunităţi p20 şi două p10. Rolul major al caspazelor din aval este de a scinda până la câteva sute de proteine celulare, structurale şi de reglementare, pentru a provoca moartea celulelor. Mecanismele precise prin care această cascadă proteolitică deconstruieşte celula sunt incomplet înţelese. Caspazele din aval accelerează, de asemenea, uciderea celulelor prin scindarea şi activarea altor proteine proapoptotice cheie.19-20

Calea extrinsecă

Calea extrinsecă (sau receptorul morţii) transmite semnale de la o varietate de liganzi de moarte specializaţi.21 Unii dintre aceştia sunt solubili (de exemplu, factorul de necroză tumorală a [TNF-a]), în timp ce alţii sunt localizaţi pe membranele plasmatice ale altor celule (ligand Fas). Când liganzii morţii îşi leagă receptorii de moarte înrudiţi (de exemplu, receptorul TNF 1 sau 2 [TNFR1 sau TNFR2] sau Fas), formarea DISC-ului este declanşată.22 Aceasta va fi descrisă pentru semnalizarea Fas. Evenimentele mai complexe implicate în semnalizarea TNF-a vor fi luate în considerare în discuţia despre necroză.

Se crede că legarea ligandului Fas de Fas declanşează o schimbare conformaţională în domeniul intracelular al Fas, care are ca rezultat recrutarea FADD (asociat cu Fas).

**88 prin domeniul morţii) printr-o interacţiune mediată de domeniile morţii (DD) în fiecare dintre aceste proteine. FADD, la rândul său, recrutează procaspaza 8 sau 10, legarea în acest caz mediată de domeniile efectoare ale morţii (DED) în fiecare proteină. DD-urile, DED-urile şi domeniile de recrutare a caspazei (CARD) sunt membri ai superfamiliei de ori a morţii.23 Aceste motive, care constau CH6 din şase elice a antiparalele, mediază multe dintre interacţiunile proteinproteinelor din complexele multiproteice care efectuează apoptoza. Cel puţin, Fas DISC constă din ligand Fas, Fas, FADD şi procaspază 8 (sau 10). Recrutarea procaspazei 8 (sau 10) în DISC provoacă dimerizarea forţată a acesteia, ducând la activarea caspazei. Caspaza 8 continuă să scindeze şi să activeze procaspazele din aval. În timp ce acest lucru singur ar putea activa apoptoza (celule de tip I), este insuficient în majoritatea celulelor (celule de tip II) pentru a declanşa cantităţi mari de activare a caspazei în aval şi moartea celulei.24 Pentru ca activatorii căii extrinseci să aducă uciderea eficientă a celulelor, semnalele din calea extrinsecă trebuie amplificate prin activarea căii intrinseci. Molecula-cheie care conectează aceste două căi este Bid (BH3 [Bcl-2 (Bcl-2 (Bcl-2 (leucemie/limfom cu celule B) omologie domeniul 3]-agonist al morţii domeniului care interacţionează).20 Bid este un substrat direct al caspazei 8. După clivaj, fragmentul său C-terminal (Bid trunchiat [tBid] declanşează evenimentul sau translocează mitoconul în membrană) discutate care contribuie la activarea căii intrinseci.**

Calea intrinsecă

Evenimente premitocondriale/reticulului endoplasmatic

Calea intrinsecă (sau mitocondrială/ER) transduce un spectru larg de semnale de moarte care provin atât în interiorul, cât şi în exteriorul celulei. Acestea includ deficienţa factorilor de supravieţuire, deficienţa şi/sau excesul de nutrienţi, hipoxia, stresul oxidativ/nitrozativ, radiaţiile, medicamentele, deteriorarea ADN-ului şi proteinele pliate greşit. Aceşti stimuli sunt transduşi la mitocondrii şi/sau ER de o varietate de proteine Bcl-2 proapoptotice (leucemie/limfom-2 cu celule B). Aceste evenimente stimulează eliberarea de apoptogene mitocondriale (de exemplu, citocromul c25,20) şi ER Ca2+27'28 în citosol. Odată citosolic, citocromul c declanşează formarea apoptozomului,29'30 care duce la activarea caspazei. Alţi apoptogeni mitocondriali ameliorează inhibarea caspazelor deja activate.31-34 Ca2+ eliberat de ER este preluat de mitocondrii, ducând la moartea celulei, aşa cum va fi discutat mai târziu.

Proteinele Bcl-2 reglează integritatea membranei mitocondriale exterioare (OMM) şi, prin urmare, eliberarea de apoptogeni mitocondriali.20,35 Proteinele Bcl-2 antiapoptotice inhibă permeabilizarea OMM şi eliberarea de apoptogen, în timp ce proteinele Bcl-2 proapoptotice promovează aceste evenimente. Proteinele Bcl-2 posedă unul sau mai multe domenii de omologie Bcl-2 (BH). Trecând de la capătul amino până la capătul carboxil al proteinei, acestea includ BH4 (găsit numai în membrii familiei antiapoptotice), BH3, BH1 şi BH2. Ramura proapoptotică a familiei este împărţită în două clase. Primul include proapoptoticele multidomeniu, cum ar fi Bax (proteina X asociată cu Bcl-2) şi Bak (antagonist/ucigaş omolog Bcl-2), fiecare dintre acestea având domenii BH3, BH1 şi BH2. A doua clasă proapoptotică este compusă din proteinele numai BH3.

În condiţii normale, Bax rezidă în principal în citosol într-o conformaţie inactivă. Ca răspuns la stimulii căii intrinseci, suferă o activare conformaţională, care implică parţial expunerea unui domeniu transmembranar C-terminal.37 Deşi au fost identificate mai multe proteine care leagă Bax şi influenţează activarea conformaţională a acestuia, evenimentele precise de reglare şi căile care le conectează cu stimulii de moarte rămân incomplet înţelese38,39. şi ER, deşi lipsesc detaliile mecanice cheie. Odată ajuns la mitocondrii, Bax se introduce în OMM prin domeniul său transmembranar. Bak, cealaltă proteină Bcl-2 proapoptotică multidomeniu majoră, rezidă constitutiv la membrana OMM şi ER. În condiţii normale, Bak este menţinut într-o conformaţie inactivă la nivelul mitocondriilor prin interacţiunile sale cu mai multe proteine.40'41 Ca răspuns la semnalele de moarte, aceste proteine sunt deplasate, având ca rezultat activarea Bak. Cel mai important, Bax şi Bak împreună constituie un punct de control obligatoriu prin care trebuie să treacă semnalele de moarte pentru a activa evenimentele mitocondriale apoptotice. În multe sisteme, există redundanţă în acţiunile lui Bax şi Bak, astfel încât absenţa ambelor este necesară pentru ca o celulă să fie rezistentă la apoptoza mediată mitocondrial.42 În alte sisteme, inclusiv miocite cardiace, redundanţa dintre Bax şi Bak pare semnificativ mai puţin completă, iar pierderea fiecăreia diminuează răspunsul apoptotic complet.43.

Proteinele numai BH3 joacă un rol critic în facilitarea evenimentelor mitocondriale apoptotice mediate de proteinele proapoptotice multidomeniu. Spre deosebire de proapoptoticele multidomeniu, care oferă o poartă universală la evenimentele apoptotice

mitocondriale, fiecare proteină numai BH3 transduce semnale doar de la un subset de stimuli apoptotici.30 În plus, aceste semnale activează proteinele numai BH3 printr-o diversitate de mecanisme moleculare. De exemplu, proteina Bad numai cu BH3 este importantă în detectarea deficienţelor factorilor de creştere/supravieţuire. IGF-1 inadecvat are ca rezultat defosforilarea Bad, ceea ce duce la eliberarea acestuia din proteina 14-3-3. Bad se translocă ulterior în mitocondrii şi contribuie la eliberarea apoptogenului. Proteinele numai BH3 Noxa şi PUMA (modulator p53-upregulated al apoptozei), pe de altă parte, suferă activare transcripţională de către p53, care ea însăşi este activată de o varietate de insulte nocive. Bid, despre care am discutat deja ca o legătură între căile apoptotice extrinseci şi intrinseci, este o proteină numai BH3 care este activată prin scindarea caspazei 8.

Modul în care proteinele numai BH3 funcţionează pentru a promova apoptoza este o chestiune de dezbatere şi reflectă întrebări mai mari cu privire la relaţiile biochimice dintre proteinele Bcl-2 antiapoptotice, proapoptotice multidomeniu şi numai BH3. Un model susţine că unele proteine numai BH3 (tBid, PUMA şi Bim [Bcl-2-interacting mediator of cell death]) interacţionează direct cu şi activează Bax şi Bak.44 În schimb, proteinele antiapoptotice Bcl-2 inhibă apoptoza prin legarea tBid, PUMA şi Bim, mai degrabă decât prin inhibarea directă a Bax. Alte proteine numai BH3 promovează apoptoza prin deplasarea tBid, Bim şi PUMA din proteinele Bcl-2 antiapoptotice, făcând astfel disponibile tBid, Bim şi PUMA pentru a activa Bax şi Bak. Astfel, în acest model, anumite proteine numai BH3 activează proapoptoticele multidomenii. Conform unui model concurent, Bax şi Bak sunt inhibaţi constitutiv de proteinele Bcl-2 antiapoptotice. Proteinele numai BH3 nu interacţionează cu Bax sau Bak, ci leagă proteinele Bcl-2 antiapoptotice şi, prin urmare, dezinhibează Bax şi Bak.45

Evenimente mitocondriale

Deşi este clar că Bax şi Bak promovează permeabilizarea OMM, baza moleculară/fizică a acestui eveniment este neclară. Se ştie că activarea căii intrinseci stimulează un model complex de homo-oligomerizare şi hetero-oligomerizare Bax/Bak,40'47, care poate fi facilitată de proteinele numai BH3, cum ar fi Bid.48 Deşi aceste complexe de ordin superior se corelează cu permeabilizarea OMM, un mecanism rămâne obscur. Se ştie că Bax şi Bak formează canale în straturile duble lipidice artificiale, dar existenţa unor astfel de canale în celule este discutabilă. Alte teorii se concentrează pe posibilitatea ca Bax şi Bak să regleze o proteină sau o lipidă încă de identificat, să moduleze topologia OMM sau să inducă fisiunea mitocondrială.49 Este important de subliniat, totuşi, că permeabilizarea OMM în timpul apoptozei este diferită de ruptura OMM care apare uneori în necroză (vezi discuţia ulterioară).

Permeabilizarea OMM dependentă de Bax/Bak este critică pentru eliberarea apoptogenilor mitocondriali, care locuiesc în spaţiul intermembranar (între OMM şi membrana mitocondrială interioară [IMM]) şi/sau sunt ataşaţi lex de IMM în sine. Eliberarea eficientă a unor apoptogeni mitocondriali, totuşi, implică şi evenimente suplimentare.50 De exemplu, remodelarea joncţiunilor mitocondriale a cristei este necesară pentru a mobiliza o mare

parte a citocromului c din interiorul crestelor către spaţiul intermembranar pentru eliberarea ulterioară. În mod interesant, remodelarea cristei poate implica ciclofilina D, 50 o proteină de matrice care este un regulator critic al necrozei (discutat mai târziu), sugerând un punct potenţial de convergenţă între apoptoză şi semnalizarea necrozei.

Apoptogenii mitocondriali sunt proteine care sunt eliberate în citosol şi promovează direct sau indirect apoptoza. Aceste proteine includ citocromul c, 25-20 Smac/DIABLO (al doilea activator derivat din mitocondrii al caspazei/proteinei de legare directă a lAP cu PI scăzut), 31-32 Omi/HtrA2 (Omi/proteina cu cerinţă de temperatură înaltă A2), 33'34 AIF (factorul lor de inducere a apoptozei), (52Endo şi contrastul lor G). Proprietăţi de promovare a morţii în citosol, se crede că apoptogenii mitocondriali îndeplinesc funcţii fiziologice importante în mitocondriile celulelor normale. Acest lucru este cel mai bine exemplificat de citocromul c, care este esenţial pentru transportul electronilor în timpul respiraţiei.

Evenimente postmitocondriale

Eliberarea de apoptogeni în citosol duce la o serie de evenimente care sunt critice pentru inducerea apoptozei prin calea intrinsecă. Citocromul c din citosol este declanşatorul formării apoptozomului.29 Apoptozomul este un complex multiproteic, care oferă o interfaţă de dimerizare pentru activarea procaspazei 9 din amonte. Legarea citocromului c şi a dATP (care este deja prezent în citosol) de Apaf-1 (factorul apoptotic şi protează 1) activează oligomerul Apaf-1) recrutarea ulterioară a procaspazei 9 (prin interacţiuni CARD-CARD). Apoptozomul rezultat constă dintr-o heptad de Apaf-1, citocrom c, dATP şi procaspază 9 într-un aranjament roată şi spiţe.30 Procaspaza 9 este activată prin dimerizare forţată, după care se scindează şi activează procaspazele din aval.

Alţi apoptogene mitocondriale au roluri diferite. Smac/DIABLO şi Omi/HtrA2 contracarează inhibitorii apoptozei, iar discuţia despre funcţiile acestora va fi amânată la secţiunea privind inhibitorii apoptozei. După eliberarea sa din mitocondrii, AIF se translocă în nucleu, unde poate contribui la scindarea ADN-ului pe scară largă (200 kb până la 50 kb) în timpul apoptozei, probabil printr-o endonuclează încă neidentificată.51 Aceste acţiuni ale AIF nu necesită caspaze, iar moartea celulară indusă de AIF este adesea descrisă ca fiind dependentă de caspase. Acest termen poate să nu fie complet exact, totuşi, deoarece în unele contexte, caspazele par necesare pentru eliberarea şi/sau translocarea AIF.53'54 Scindarea ulterioară a ADN-ului în fragmente oligonucleozomale este efectuată de EndoG52 şi CAD (dezoxiribonuclează activată de caspază), ale căror funcţii par a fi redundante.

ER Apoptoză indusă de stres

Pe lângă rolurile sale fiziologice în plierea proteinelor şi modificările posttranslaţionale, biosinteza lipidelor şi homeostazia Ca2+, ER este un mediator critic al morţii celulare. Semnale importante de moarte includ proteinele pliate greşit, stresul oxidativ şi anumite lipide.28 Deşi un mecanism de unificare pentru apoptoza indusă de stresul ER rămâne evaziv, unele componente critice au fost delimitate.

Proteinele pliate necorespunzător pot provoca stres celular sever, disfuncţie sau chiar moarte. Răspunsul proteic nepliat (UPR) este un mecanism celular normal în care recunoaşterea proteinelor desfăşurate este transdusă într-un

răspuns transcripţional, al cărui scop este de a opri temporar translaţia ulterioară şi repliază proteinele denaturate.55 UPR este iniţiată atunci când proteinele desfăşurate din lumenul ER I recrutează BiP/GRP78 (proteina de legare a lanţului greu al imunoglobulinei/proteina reglată cu glucoză 78) departe de PERK (RPK kinaza ARN-like [R] kinaza-dependent de ARN-RPK). IRE1a (enzima 1a care necesită inositol) şi ATF0 CH 6 (factor de transcripţie activator 0), care sunt proteine integrale ale membranei ER care controlează cele trei braţe ale UPR. Disocierea BiP/GRP78 duce la activarea PERK, IRE1a şi ATF0, care iniţiază o reţea complexă de evenimente transcripţionale pentru a corecta plierea greşită şi a restabili homeostazia celulară. Când UPR este severă şi prelungită, totuşi, poate rezulta apoptoza. Deşi nu sunt înţeleşi factorii care convertesc acest răspuns compensator într-un răspuns de moarte, unele dintre proteinele care mediază apoptoza au fost identificate. O moleculă cheie este factorul de transcripţie CHOP (proteina omologă C/EBP [CCAAT/enhancer-binding protein]), care se află în aval de PERK, IRE1a şi ATF0. CHOP activează genele care mediază nu numai UPR, ci şi apoptoza, incluzând DR5 (receptorul de moarte 5), TRB3 (proteina 3 legată de tribbles), Bim şi GADD34 (proteina 34 inductibilă de oprire a creşterii şi deteriorarea ADN-ului).

Un al doilea mecanism de apoptoză indusă de stres ER implică eliberarea de Ca2+ din lumenul ER în citosol.28 Acest mecanism pare deosebit de relevant pentru apoptoza indusă de stres ER declanşată de stimuli oxidativi şi anumite lipide (de exemplu, acidul arahidonic). Schema de bază este că un stimul de moarte declanşează eliberarea unui bolus de Ca2+ în citosol, urmată de absorbţia lui ulterioară în mitocondrii. Nu este clar cum supraîncărcarea mitocondrială de Ca2+ stimulează moartea celulelor în acest context. Posibilităţile includ declanşarea deschiderii porilor de tranziţie a permeabilităţii mitocondriale (MPTP), un eveniment seminal în necroză (vezi discuţia ulterioară) şi apoptoza clasică cu eliberare de apoptogen, deşi mecanismul este neclar.

Mărimea bolusului de Ca2+ provocat de un stimul apoptotic este determinată de concentraţia de Ca2+ luminală ER în repaus. Concentraţia de Ca2+ luminală ER în repaus este determinată de o interacţiune între proteinele Bax/Bak şi Bcl-2.28 Ca şi în cazul mitocondriilor, Bak şi Bcl-2 se află la membrana ER. Mai mult, Bax se poate transloca din citosol în ER ca răspuns la un semnal apoptotic. Bcl-2 interacţionează cu IP3R-1 (receptor 1,4,5-trifosfat de inositol) pentru a induce o „scurgere" de Ca2+ în citosol. Această scurgere este citoprotectivă deoarece prin scăderea concentraţiilor de Ca2+ luminal bazal ER, ea diminuează magnitudinea bolusului de Ca2+ care poate fi indus de un stimul de moarte ulterior. În schimb, prezenţa Bax şi Bak scade interacţiunea Bcl-2 cu IP3R-1, opunându-se astfel scurgerii IP3R-1 Ca2+ induse de Bcl-2. Prin urmare, Bax şi Bak măresc concentraţia de Ca2+ luminală ER în repaus, asigurându-se că un stimul ulterior de moarte va avea ca rezultat un bolus mai mare de eliberare de Ca2+. Astfel, prin reglarea concentraţiei iniţiale

de Ca2+ luminal ER, proteinele Bcl-2 influenţează magnitudinea Ca2+ eliberată de un stimul de moarte ER.

Căile morţii ER pot, de asemenea, interfaţa cu calea extrinsecă. Bap31 (proteina asociată cu receptorul celulei B 31), o proteină integrală a membranei ER, poate fi scindată de caspaza 8 activată la DISC sau de izoforma procaspazei 8L, care este recrutată şi activată în complex cu Bap31.27'50 Scindarea Bap31 declanşează eliberarea mecanismului ER Ca2+ şi necromcular (microcondrial) şi mitocondrial. moartea celulelor. Această cale pare să reprezinte un mecanism de amplificare pentru calea extrinsecă folosind ER, similar cu mecanismul mediat de Bid prin care calea extrinsecă este amplificată folosind mitocondriile. Acest mecanism de amplificare se poate auto-întări deoarece lucrările recente arată că procaspaza 8 este activată de stresul ER şi este critică pentru moartea celulară indusă de stresul ER.57

**90 Deşi procaspaza 12 a fost considerată a fi un mediator al apoptozei induse de stresul ER, examinarea critică a datelor ridică îndoieli serioase cu privire la rolul său. În timp ce şoarecele knockout iniţial a furnizat dovezi puternice că procaspaza 12 este critică pentru apoptoza indusă de stresul ER58, un knockout independent indică faptul că este dispensabil.59 În plus, proteina procaspaza 12 funcţională CH6 de lungime completă este absentă de la majoritatea oamenilor din cauza variaţiei genetice. şi inflamaţie/sepsis, rolul procaspazei 12 în moartea celulară indusă de stres ER este discutabil.**

Inhibitori ai apoptozei

Din cauza consecinţelor potenţial profunde şi ireversibile ale iniţierii apoptozei, moleculelor cheie de activare li se opun o varietate de inhibitori endogeni. c-FLIP (proteina inhibitoare a enzimei de conversie a interleukinei 1|3 [FADD-like interleukin-1|3]), un inhibitor important al căii extrinseci, inhibă formarea DISC.61 c-FLIP există ca două izoforme care apar din splicing alternativ. Izoforma lungă (FLIPl) este omoloagă cu procaspaza 8, dar inactivă enzimatic din cauza mutaţiei cisteinei catalitice. Izoforma scurtă (FLIPS) conţine doar două DED. FLIPS blochează asamblarea DISC, probabil prin legarea DED-urilor pe FADD şi procaspaza 8, prevenind astfel FADD să recruteze procaspaza 8. În schimb, concentraţiile scăzute de FLIPl pot promova recrutarea şi activarea procaspazei 8, în timp ce concentraţiile mari sunt inhibitoare.

Bcl-2 şi Bcl-xL, care se opun permeabilizării OMM şi eliberării de apoptogeni mitocondriali în citosol, sunt inhibitori cheie ai căii intrinseci. Modelele pentru mecanismele lor de acţiune au fost discutate anterior.44-45

Familia de proteine IAP (inhibitorul apoptozei) (de exemplu, XIAP [inhibitorul X-linked al proteinei apoptozei] şi cIAP 1 şi 2 [inhibitorul celular al apoptozei 1 şi 2]) antagonizează calea intrinsecă postmitocondrială. IAP-urile se leagă şi inhibă deja activate în aval caspazele 3 şi 7 prin blocarea accesului substratului la situsul activ al caspazei.18-62-63 În plus, IAP-urile se leagă şi inhibă activarea procaspazei 9 în apoptozom.64 IAP-urile conţin şi

activitate E3-ubiquitin ligază. În concordanţă cu rolul lor de inhibitori de apoptoză, activitatea ligazei E3 promovează degradarea caspazelor din aval.65 Cu toate acestea, IAP-urile pot promova şi propria degradare66, poate pentru a limita fereastra lor de activitate. După cum va fi discutat mai târziu în secţiunea de necroză, activităţile E3-ubiquitin ligazei ale cIAP 1 şi 2 promovează, de asemenea, supravieţuirea prin poliubiquitinarea K63 a RIP1 şi TRAF2.67-69.

După ce am introdus familia IAP de inhibitori ai apoptozei, acum putem lua în considerare cei doi apoptogeni mitocondriali rămaşi, Smac/DIABLO31,32 şi Omi/HtrA2,33,34 care promovează apoptoza prin neutralizarea IAP-urilor. Smac/DIABLO şi Omi/HtrA2 se leagă direct de IAP-uri, înlocuind astfel caspazele active legate de IAP-uri. Astfel, Smac/DIABLO şi Omi/HtrA2 ameliorează inhibarea caspazelor mediată de IAP. Mai mult, Omi/HtrA2 posedă o activitate serin protează care inactivează IAP-urile ireversibil prin clivaj.70 Aceste mecanisme subliniază că uciderea eficientă a celulelor necesită nu numai activarea moleculelor proapoptotice, ci şi inactivarea inhibitorilor.

Majoritatea inhibitorilor endogeni ai apoptozei vizează paşi circumscrişi fie în calea extrinsecă, fie în cea intrinsecă. Prin contrast, ARC (apoptosis repressor with CARD [caspase recruitment domain]) antagonizează atât căile extrinseci cât şi căile intrinseci printr-o varietate de mecanisme.71 Calea extrinsecă este inhibată de interacţiunea directă a ARC cu Fas, FADD şi procaspaza 8, care previne asamblarea DISC, aşa cum este necesar pentru activarea căii intrinseci71, ARC inhibă calea intrinsecă. mai multe mecanisme. Se leagă direct de Bax, care inhibă activarea conformaţională şi translocarea lui Bax în mitocondrii.71,72 În plus, ARC neutralizează p53, un factor de transcripţie care activează mai multe gene proapoptotice.73 Mecanismul implică legarea directă între ARC şi p53 în nucleu. Acest lucru inhibă tetramerizarea p53, care ambele paralizează p53 funcţionează ca un factor de transcripţie şi dezvăluie un semnal de export nuclear în molecula p53 care reloca p53 în citoplasmă. Aceste evenimente scad semnificativ transcripţia dependentă de p53.

NECROZĂ

Necroza se caracterizează prin epuizare severă a ATP celular şi pierderea precoce a integrităţii membranei plasmatice. Scăderea nivelului de ATP reflectă o disfuncţie mitocondrială severă, în timp ce cauza disfuncţiei membranei plasmatice nu este încă înţeleasă. Mai mult, nu este clar dacă epuizarea ATP sau disfuncţia membranei plasmatice sau nici una nu este insulta principală. Cea mai caracteristică trăsătură morfologică a necrozei este umflarea celulară, care reflectă pierderea integrităţii membranei plasmatice (vezi Tabelul 6-2). În schimb, celulele apoptotice sunt micşorate. Pierderea integrităţii membranei plasmatice în necroză are ca rezultat eliberarea conţinutului intracelular în spaţiul extracelular, care generează adesea un răspuns inflamator marcat. În schimb, celulele apoptotice menţin integritatea membranei plasmatice, chiar şi după fragmentarea în corpuri apoptotice, atâta timp cât fagocitoza este efectuată în timp util. Astfel, apoptoza are loc fără inflamaţie, având ca rezultat ştergerea tăcută a celulelor.

Deşi necroza a fost considerată de mult timp un proces de moarte nereglementat, o serie de lucrări din ultimul deceniu indică faptul că cel puțin o parte din decesele celulelor necrotice este mediată activ şi puternic reglementată. În timp ce proporţiile precise ale deceselor celulare necrotice care sunt reglate versus nereglementate nu sunt cunoscute, necroza reglată s-a dovedit a fi o componentă semnificativă a morţii celulare în infarctul miocardic, insuficienţa cardiacă13 şi accidentul vascular cerebral. Cu toate acestea, două căi de necroză au fost identificate până în prezent (Figura 6-3). Ca şi în apoptoză, unul implică receptorii de suprafaţă celulară (receptor de moarte/calea RIP) şi celălalt mitocondriile (calea ciclofilinei D/MPTP). Dincolo de aceste asemănări superficiale, totuşi, aceste căi de necroză sunt diferite biochimic şi funcţional de cele care mediază apoptoza.

Receptorul morţii/Calea RIP

Pe lângă rolul lor în apoptoză descris anterior, receptorii morţii semnalează, de asemenea, supravieţuirea celulară, proliferarea şi necroza.6 Acest lucru a fost studiat cel mai pe larg în cazul TNFR1. TNF ucide majoritatea celulelor în mod ineficient, deoarece activează simultan căile de moarte şi de supravieţuire. Capacitatea TNF de a ucide este demascată atunci când mecanismele de supravieţuire sunt inhibate. TNF poate induce apoptoza. Dar când apoptoza este inhibată, uciderea TNF are loc prin necroză.

Aceste efecte pleiotrope sunt mediate de două complexe multiproteice.74 Complexul 1 semnalează supravieţuirea. Asamblarea acestuia la membrana plasmatică este declanşată de legarea TNF la TNFR1, care stimulează recrutarea TRADD (TNFRSF1A [TNF receptor superfamily 1A]-asociat prin domeniul morţii), RIP1 (receptor interacting protein 1, a serin/treonin kinase), TRAF2 (inhibitor de proteină celulară a receptorului TNF2), şi factorul de apoptoză asociat cIAP1 şi 2 (care, după cum sa menţionat anterior, posedă activitate E3-ubiquitin ligază). cIAP1 şi 2, împreună cu TRAF2, promovează poliubiquitinarea K63 a RIP1 şi TRAF2.67-69 Odată poliubiquitinate, RIP1 şi TRAF2 recrutează TAB 2/3 (TAK1 [TGF-P-activated kinaze 1]-binding protein 2/30), ducând la activarea proteinei MAPK-amitogene

kinaze kinaze kinaze).07-08 TAK1 activat fosforilează complexul IKK (IkB [inhibitor of kB] kinase), conducând la activarea NF kB (nuclear factor k light-chain enhancer of activated B cells).67 NF kB activează transcripţional mai multe gene care codifică proteinele de supravieţuire c-FLIP. Rezultatul net este supravieţuirea indusă de TNF.

Spre deosebire de complexul 1, complexul 2 mediază funcţiile de distrugere (apoptoză şi necroză) ale TNF. Complexul 2 se crede că se formează din complexul 1. Aceasta implică endocitoza complexului 1, disocierea TNFR1, deubiquitinarea RIP1 de către CYLD (cilindromatoză) şi A20 şi recrutarea FADD şi procaspaza 8.74-76 Recrutarea în complexul 2 activează şi iniţiază apoptoza. Un substrat important al caspazei 8 din complexul 2 este RIP1, care, aşa cum este descris mai târziu, este critic pentru necroză. Scindarea RIP1 de către caspaza 8 abrogă capacitatea RIP1 de a promova necroza77 şi funcţiile sale de supravieţuire descrise anterior.78 În plus, fragmentul RIP1 C-terminal rezultat din scindarea caspazei 8 impune activarea şi apoptoza ulterioară a caspazei 8.78

În condiţiile în care activarea procaspazei 8/activitatea casei 8 este inhibată, totuşi, RIP1 rămâne intactă şi recrutează RIP3 în complexul 2.79,80 RIP1 şi RIP3 suferă o serie complexă de evenimente de fosforilare care declanşează necroza. Deşi activitatea kinazei RIP1 nu este necesară pentru funcţiile sale de supravieţuire în complexul 1, activităţile kinazei atât ale RIP1, cât şi ale RIP3 sunt critice pentru necroză. implicate în semnalizarea necrozei.

Semnificaţia fiziologică a căii receptorului morţii/RIP nu a fost pe deplin delimitată. Faptul că necroza a fost dezvăluită numai atunci când caspaza 8 a fost inhibată a sugerat că necroza serveşte ca o cale implicită atunci când apoptoza nu este disponibilă. Acest scenariu poate fi relevant pentru anumite celule canceroase care induc molecule precum c-FLIP, care inhibă activarea procaspazei 8, sau infecţia cu anumiţi viruşi care codifică inhibitori de caspază.82 Vor fi necesare lucrări suplimentare pentru a determina aplicabilitatea generală a noţiunii că necroza este implicită la apoptoză. După cum va fi discutat mai târziu, suprimarea apoptozei nu pare a fi o condiţie prealabilă pentru inducerea necrozei prin calea ciclofilinei D/MPTP.

Calea ciclofilinei D/MPTP

Disfuncţia mitocondrială este un semn distinctiv atât al apoptozei, cât şi al necrozei. De exemplu, în timpul apoptozei, eliberarea în citosol a citocromului c şi, probabil, a altor apoptogeni mitocondriali poate duce la defecte ale funcţiei mitocondriale. Cu toate acestea, modificările semnificative ale morfologiei mitocondriale sunt mai puţin frecvente în apoptoză până la sfârşitul procesului. În schimb, necroza se caracterizează prin umflarea marcată a mitocondriilor, scăderea formării ATP şi creşterea generării de specii reactive de oxigen.

Un eveniment major care stă la baza acestor anomalii mitocondriale este tranziţia permeabilităţii mitocondriale (MPT) cauzată de

**92 deschiderea MPTP în IMM.83 MPTP este un canal neselectiv care poate găzdui molecule mai mici de 1,5 kDa. S-a presupus că o varietate de proteine sunt componente ale porului, inclusiv adenin nucleotide translocaza (IMM), ciclofilina D (matrice), canalul anionic dependent de voltaj (OMM), receptorul periferic de benzodiazepină (OMM), purtător de fosfat mitocondrial CH 6 (IMM) şi altele. Opinia actuală, însă, este că compoziţia canalului nu este cunoscută cu certitudine. În plus, în timp ce ciclofilina D poate sau nu să facă parte din porul structural, ea joacă un rol important de reglare, aşa cum va fi discutat mai târziu.**

Deschiderea MPTP este stimulată de concentraţia crescută de Ca2+ în matricea mitocondrială, stresul oxidativ, concentraţia crescută de fosfat şi concentraţia scăzută de nucleotide de adenină. Consecinţele deschiderii MPTP sunt (1) Redistribuirea apei şi a substanţelor dizolvate în IMM. În special, există o intrare masivă de apă din spaţiul intermembranar mitocondrial (IMS) în matrice. Acest lucru se întâmplă deoarece osmolalitatea matricei este semnificativ mai mare decât cea a IMS. Această redistribuire a

apei determină umflarea matricei şi extinderea IMM-ului. Deoarece IMM are o suprafaţă considerabil mai mare decât OMM, această umflare depăşeşte capacitatea OMM de a conţine IMM. Poate avea loc ruperea OMM. (2) Pierderea diferenţei de potenţial electric prin IMM (A^m). Transportul de electroni generează o diferenţă de potenţial electric (A^m) în IMM, în care matricea este semnificativ negativă în raport cu IMS. Deschiderea MPTP provoacă pierderea A^m, care este forţa electromotoare cuplată cu fosforilarea ADP la ATP. Astfel, producţia de ATP scade. (3) Creşterea producţiei de ROS din cauza disfuncţiei lanţului de transport de electroni şi a scurgerilor de electroni.

Ciclofilina D este o izomerază peptidil-prolil cis-trans codificată de gena ppif. Substraturile endogene ale activităţii sale enzimatice nu sunt cunoscute cu certitudine, deşi este clar că această activitate enzimatică este necesară pentru deschiderea MPTP. Supraexprimarea ciclofilinei D la şoarecii transgenici provoacă umflarea mitocondrială şi moartea celulelor. În schimb, mitocondriile derivate de la şoarecii knockout de ciclofilin D sunt rezistente la umflarea indusă de Ca2+ (un deschizător de MPTP), dar rămân sensibile la eliberarea citocromului c ca răspuns la Bax şi tBid (stimuli apoptotici clasici). În mod similar, celulele primare izolate de la şoarecii knockout cu ciclofilină D sunt rezistente la uciderea de către Ca2+ şi stresul oxidativ, rămânând în acelaşi timp sensibile la moartea indusă de Bax. Luată împreună, ciclofilina D nu pare să medieze apoptoza, ci mai degrabă reglează un proces de moarte cu câteva caracteristici cheie ale necrozei.7-9

Este instructiv să se ia în considerare diferenţele dintre evenimentele mitocondriale în apoptoză şi necroză. Evenimentul mitocondrial major în apoptoză este permeabilizarea OMM care are ca rezultat eliberarea apoptogenului. În schimb, cel mai important eveniment mitocondrial în necroză este deschiderea MPTP în IMM. După cum sa menţionat, umflarea mitocondrială rezultată din deschiderea MPTP, totuşi, poate duce la ruptura OMM. Acest lucru, la rândul său, poate permite eliberarea de apoptogeni, deşi importanţa lor în uciderea celulelor, în comparaţie cu evenimentele catastrofale IMM din timpul necrozei, nu este clară. La un moment dat, s-a crezut că permeabilizarea OMM în timpul apoptozei a fost cauzată de ruptura OMM rezultată din evenimentele IMM (de exemplu, deschiderea MPTP şi pierderea Atym). Acum se ştie, totuşi, că permeabilizarea OMM în timpul apoptozei este diferită de ruptura OMM în timpul necrozei. De fapt, evenimentele IMM, cum ar fi pierderea A^m, care uneori apar în timpul apoptozei, nu sunt necesare pentru permeabilizarea OMM şi apar de obicei după permeabilizarea OMM.50,84 Pentru a rezuma, permeabilizarea OMM în timpul apoptozei este un proces dependent de Bax/Bak, în timp ce ruptura OMM în timpul necrozei rezultă din IMMTP-in D-dependent de ciclofilă. Totuşi, pot exista zone de suprapunere funcţională. De exemplu, după cum s-a menţionat anterior, remodelarea IMM pentru a „deschide" cresta şi depozitele libere de citocrom c pentru eliberare în timpul apoptozei poate implica ciclofilina D.50

Ca2+/Proteaze

O cascadă proteolitică mediată de caspaze este o caracteristică critică a morţii celulare apoptotice. Într-adevăr, un obiectiv major al căilor de apoptoză extrinsecă şi intrinsecă este

de a determina activarea caspazelor. Aceste observaţii au ridicat semne de întrebare dacă necroza este mediată şi de o ierarhie a proteazelor călău.

Există dovezi că ortologii calpainelor şi catepsinelor mediază necroza la C. elegans. Mutaţiile de câştig-de-funcţie în mec-4 (mecanosenzorial 4), care codifică un canal Ca2+ şi Na+, induc moartea necrotică în neuroni. IP3R, un canal de eliberare de Ca2+), crt-1 (codifică un ortolog al calreticulinei) sau cnx-1 (codifică un ortolog al calnexinei). Thapsigargin (un inhibitor al SERCA [reticulul sarcoplasmatic/endoplasmatic Ca2+-ATPaza], care pompează Ca2+ din citoplasmă în lumenul ER) antagonizează salvarea necrozei induse de mec-4 prin mutaţia crt-1. Luate împreună, aceste date sugerează că creşterile Ca2+ citoplasmatice pot media necroza, probabil legată de rolul Ca2+ în deschiderea MPTP.

După cum s-a arătat anterior, mutaţiile de creştere a funcţiei în canalele Ca2+ şi Na+ care induc necroză la viermi sunt asociate cu niveluri ridicate de Ca2+ citoplasmatic. Calpainele sunt noncaspaze cistein proteaze activate cu Ca2+. Mutaţiile cu pierdere a funcţiei în clp-1 sau tra-3 (codând ortologii calpainei) ameliorează necroza indusă de mutaţiile câştig-de-funcţie în canalele Ca2+ sau Na+.87 Luate împreună, aceste date sugerează că ortologii calpainei mediază necroza la vierme. Cathepsinele, o altă familie de proteaze care se află în lizozomi, pot fi eliberate în timpul stresului celular. Mutaţiile cu pierderea funcţiei în asp-3 şi asp-4 (codifică ortologii de catepsină) suprimă, de asemenea, necroza din cauza canalelor Ca2+ sau Na+,87 sugerând că ortologii de catepsină sunt, de asemenea, implicaţi în necroza la vierme.

Implicarea calpainelor, catepsinelor şi a altor proteaze în necroza mamiferelor este mai puţin clară. Există dovezi că calpainele joacă roluri importante de semnalizare în apoptoză. Clivajul cu calpaină poate promova apoptoza prin activarea Bid şi Bax, inactivând Bcl-2 şi Bcl-xL şi generând un fragment de Atg5 (omologul 5 legat de autofagie, discutat mai târziu) care se translocă în mitocondrii unde se leagă de Bcl-xL. Pe lângă rolul său în semnalizare, în prezent nu există dovezi convingătoare că calpainele sau alte proteaze joacă un rol proteolitic central în necroză.

Câteva întrebări nerezolvate

Am discutat două căi emergente care mediază necroza: calea receptorului morţii/RIP şi calea ciclofilinei D/MPTP. Aceste căi afirmă că necroza, cel puţin în unele situaţii, este un proces mediat şi reglat activ. În timp ce aceste căi sunt aproape sigur interconectate, până acum s-a lucrat puţin pentru a defini relaţiile lor genetice sau mecaniciste. Dovezile preliminare că cele două căi sunt conectate în miocard sunt sugerate de experimentele de ischemie-reperfuzie care arată că necrostatina-1 (care inhibă activitatea kinazei RIP189) nu măreşte cardioprotecţia rezultată din ablaţia ciclofilinei D.90 O conexiune moleculară probabilă între căi este RIP3, care poate juca un rol molecular în RIP3, generat de MPTP18. este probabil să fie căi suplimentare de necroză bazate pe ecrane siRNA la nivel de genom70 care au dezvăluit mediatori neaştepţi ai necrozei, cum ar fi Bmf (factor de modificare a Bcl-2), o proteină numai BH3 cu un rol proapoptotic bine stabilit.

Cele mai esenţiale fenotipuri de necroză sunt epuizarea ATP şi distrugerea membranei plasmatice. Epuizarea ATP se datorează, în mare parte, deschiderii MPTP. Cu toate acestea, pot funcţiona mecanisme suplimentare. De exemplu, PARP (polimeraza [ADP-riboză]), care este activată în anumite cazuri de necroză (de exemplu, deteriorarea ADN-ului de la agenţi de alchilare), adaugă ADP-riboză la histone şi, în acest fel, consumă NAD+ şi epuizează ATP.91 În schimb, baza pierderii integrităţii membranei plasmatice în necroză este slabă.

MOARTEA CELULUI AUTOFAGICĂ ceea ce transformă autofagia ca mecanism de supravieţuire în moartea celulelor autofagice. O ipoteză este că prea multă autofagie naşte moartea celulelor autofagice, în timp ce alta este că comutatorul I nu are legătură cu intensitatea autofagiei. În mod evident, sunt necesare eforturi suplimentare pentru a rezolva această întrebare.

O problemă generală în domeniul cercetării morţii celulelor autofagice este că, spre deosebire de autofagie, nu există markeri CH6 pentru moartea celulelor autofagice. Singura modalitate de a diagnostica moartea celulelor autofagice este prin microscopia electronică care arată autofagozomi sau autofagolizozomi într-o celulă degenerată. Deşi acesta este standardul de aur, prezintă mai multe probleme, inclusiv a nu şti cu siguranţă dacă celula este moartă şi, mai important, a nu şti dacă autofagia contribuie la sau ameliorează moartea celulei. În multe studii, microscopia electronică nu este efectuată. Mai degrabă, autofagia este manipulată genetic, iar modificările autofagiei (nu moartea celulelor autofagice) sunt corelate cu o citire funcţională în aval.

PUNEREA CELULUI MOARTE ÎMPREUNĂ

Este posibil ca diferite procese de moarte reglementate să coexiste în aceeaşi celulă. Ştim deja că, în ciuda caracteristicilor lor morfologice distincte, diferitele forme de moarte celulară împărtăşesc conexiuni mecanice şi funcţionale importante. Conexiunile mecaniciste pot lua forma unor mediatori comuni, cum ar fi Ca2+ (necroza83 şi apoptoza88), Bcl-2 (apoptoza20-35 şi autofagia94) şi altele. Alte conexiuni potenţiale între procesele morţii pot rezulta din locurile de acţiune comune sau apropiate. De exemplu, IMM este esenţial pentru deschiderea MPTP în necroză,83 dar este, de asemenea, implicat în remodelarea cristelor în timpul apoptozei.50 Este posibil să existe conexiuni suplimentare, mai directe. De exemplu, caspaza 3 activată în timpul apoptozei poate scinda NDUFS1 (NADH dehidrogenază [ubichinonă] Fe-S proteina 1), o componentă a complexului respirator 1 din IMM pentru a declanşa un fenotip necrotic.90 Probabil, caspaza 3 obţine acces la această proteină prin OMM permeabilizat anterior. În schimb, aşa cum s-a descris anterior, ruperea OMM în timpul necrozei poate permite eliberarea apoptogenilor mitocondriali, deşi contribuţia lor la dispariţia celulei necrotice este neclară. Deşi nu au fost încă testate, aceste situaţii pot plasa diferite programe de deces în serie între ele, pe lângă relaţiile lor paralele convenţionale. Aceste concepte ridică posibilitatea unor noi relaţii între programele de deces (vezi Whelan97 pentru o consideraţie mai aprofundată).

LECŢII DIN INFARCTUL MIOCARDICII

Deşi punctul central al acestui capitol este rolul morţii celulare în insuficienţa cardiacă, vom trece în revistă corpul mai larg de informaţii referitoare la reglarea morţii miocitelor cardiace în modelele de infarct miocardic (pentru o discuţie mai detaliată, vezi Foo2 şi Whelan,97 şi referinţele din acestea). Aceste modele au fost studiate pe larg atât pentru relevanţa lor clinică, cât şi pentru că amploarea mare şi intervalul de timp limitat al morţii celulare oferă o citire mai robustă decât modelele de insuficienţă cardiacă. Modelele de infarct miocardic la rozătoare includ (1) ocluzia chirurgicală permanentă a arterei coronare stângi şi (2) ocluzia chirurgicală prelungită, dar tranzitorie, a arterei coronare stângi urmată de reperfuzie (I/R). Ischemia în oricare model supune miocardul la deficite severe de oxigen, nutrienţi şi factori de supravieţuire şi acumularea de H+ şi deşeuri. Reperfuzia este terapia standard pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST deoarece are ca rezultat salvarea netă a miocardului.98 În ciuda acestui fapt, reperfuzia este însoţită de efecte potenţial toxice, inclusiv stresul oxidativ din reintroducerea bruscă a sângelui oxigenat; citosol şi mitocondrial crescut

**94 Ca2+; normalizarea prea rapidă a acidozei intracelulare, care poate declanşa deschiderea MPTP; şi inflamaţie.99 Deşi momentul şi proporţiile apoptozei şi necrozei variază în funcţie de model, atât ocluzia coronariană permanentă, cât şi I/R duc la ambele forme de moarte celulară în zona de infarct în sine.100-102 Autofagia apare şi în timpul ocluziei coronariene permanente CH 6 şi I/R,103'104, dar lipsesc datele despre moartea celulelor autofagice.**

I/R miocardic activează atât căile de apoptoză intrinsecă cât şi extrinsecă. Mutaţiile care provoacă scăderea abundenţei sau funcţiei mai multor mediatori în aceste căi (de exemplu, Fas,105 PUMA,106 şi Bax107) scad apoptoza miocitelor cardiace şi dimensiunea infarctului şi, atunci când sunt măsurate, diminuează disfuncţia cardiacă in vivo. Rezultate similare sunt obţinute cu supraexprimarea inhibitorilor de apoptoză (Bcl-2,108-109 ARC,110 şi c-IAP2111) şi inhibitori farmacologici ai caspazelor 112-115 sau serin proteazei Omi/HtrA2.110'117 Aceste date indică faptul că calea intrinsecă şi extrinsecă a poptozei cardiace în timpul apoptozei cardiace I/R.

Pe lângă apoptoză, I/R provoacă şi cantităţi substanţiale de necroză a miocitelor cardiace. Deleţia ciclofilinei D scade moartea necrotică şi scade dimensiunea infarctului după I/R.7'8 După cum sa discutat anterior, rezultate similare sunt obţinute cu necrostatina-1, un inhibitor al kinazei RIP1.90 Aceste studii arată că atât căile de necroză a receptorului morţii/RIP, cât şi ciclofilinei D/MPTP sunt importante în infarct miocardic.

Autofagia este indusă în timpul ocluziei permanente şi I/R.103'104 În timpul ocluziei permanente, creşterile autofagiei sunt mediate de AMPK (protein kinaza activată de 5' adenozin monofosfat), un regulator negativ al mTOR. Supraexprimarea AMPK-ului negativ dominant inhibă inducerea autofagiei, iar aceasta este însoţită de creşterea dimensiunii infarctului.104 Aceste date sugerează că autofagia joacă un rol protector în timpul ocluziei permanente, deşi trebuie luate în considerare şi efectele pleiotrope ale AMPK asupra metabolismului şi apoptozei. Inducerea autofagiei în timpul I/R este mediată de creşteri ale nivelurilor de Beclin-1. Deleţia heterozigotă a Beclin-1 scade dimensiunea infarctului în

timpul I/R, sugerând că autofagia este patogenă în acest context,103 deşi alte date sugerează un rol benefic pentru autofagie în acest context.118 Astfel, rolul autofagiei în I/R este în prezent nerezolvat. Reţineţi că variabila studiată în aceste experimente este autofagia, nu moartea celulară autofagică.

Luate împreună, aceste date demonstrează că moartea reglată a miocitelor cardiace joacă un rol cauzal critic în geneza infarctului miocardic în timpul I/R. O problemă importantă se referă la posibilele conexiuni între programele de deces care au fost discutate anterior. Dacă programele sunt conectate într-un mod substanţial, interpretarea studiilor care perturbă un anumit program de deces va trebui reinterpretată în lumina efectelor acestora asupra altor programe (adică, în timp ce fiecare dintre manipulările genetice sau farmacologice discutate anterior modulează în mod clar dimensiunea infarctului, întrebarea este prin ce programe de deces). Experimentele viitoare pentru a evalua conexiunile dintre programele de deces vor fi esenţiale în înţelegerea efectului mutaţiilor dintr-un program asupra celorlalţi şi asupra pierderii globale de celule.

MOARTEA CELULUI ŞI INSUFICIENŢA CARDIACA

Diverse boli de bază (de exemplu, infarct(e) miocardic, hipertensiune arterială, etc.) pun în mişcare o serie complexă de evenimente moleculare, celulare şi mecanice care duc la insuficienţă cardiacă.1 Răspunsul iniţial este de obicei hipertrofie cardiacă compensată, caracterizată prin creşterea volumului miocitelor (în primul rând creşte în lăţimea celulei), adăugarea de sarcomere în paralel, reducerea volumului normal al peretelui, normalizarea volumului normal al peretelui, stresul normal al peretelui, funcţia şi revenirea la un „program fetal” al expresiei genelor. În cele din urmă, totuşi, există o tranziţie către insuficienţă cardiacă evidentă, caracterizată prin dilatarea camerei, subţierea peretelui şi deteriorarea funcţiei sistolice. Miocitele prezintă lungime crescută cu sarcomere aranjaţi în serie. Mai mult, există dovezi ale pierderii miocitelor, care pot apărea prin apoptoză, necroză şi moartea celulelor autofagice.119'120 Baza moleculară şi celulară a tranziţiei de la hipertrofia compensată la insuficienţă cardiacă nu este înţeleasă. După cum sa menţionat anterior, au fost implicate procese multiple, inclusiv tulburări în semnalizare, cuplarea Ca2+/excitaţie, contracţie, energie, proteine contractile şi citoschelet, inflamaţie şi moarte celulară.

În această secţiune, ne vom concentra asupra morţii miocitelor cardiace ca componentă cauzală atât pentru remodelarea miocardică, cât şi pentru eşecul. În timp ce evenimentele centrale ale morţii celulare descrise anterior sunt comune pentru majoritatea semnalelor de moarte, căile din amonte sunt de obicei specifice stimulului. În consecinţă, vom discuta mai întâi conexiunile dintre stimulii cu relevanţă clinică pentru insuficienţa cardiacă şi moartea celulară. În al doilea rând, vom lua în considerare modele genetice şi farmacologice care încearcă să izoleze problema critică a faptului dacă moartea celulară joacă un rol cauzal în patogeneza insuficienţei cardiace.

Stimuli şi căi care mediază moartea miocitelor cardiace în insuficienţa cardiacă

Întinde

După cum s-a arătat la şobolani, supraîncărcarea cronică a presiunii induce hipertrofia cardiacă însoţită de apoptoza miocitelor.121 Supraîncărcarea presiunii este mediată de o interacţiune complexă a factorilor mecanici şi umorali. În timp ce evenimentele de semnalizare exacte sunt neclare, unele date leagă întinderea mecanică cu moartea celulei. În primul rând, întinderea poate induce apoptoza miocitelor în muşchii papilari izolaţi de şobolan, însoţită de creşterea ROS.122 În al doilea rând, miocitele cardiace in vivo pot duce la anoikis, întreruperea ancorajului celular observată în moartea apoptotică.123 În al treilea rând, întinderea miocitelor cardiace izolate de şobolan determină eliberarea de angiotensinei II atât în atrofitoză cardiacă, cât şi în atrofitoză cardiacă. vor fi discutate mai târziu, semnalele de supravieţuire par importante în suprimarea apoptozei miocitelor cardiace de şoarece ca răspuns la supraîncărcarea hemodinamică.120 În rezumat, întinderea induce apoptoza miocitelor cardiace prin căi de semnalizare incomplet definite în asociere cu tranziţia la insuficienţa cardiacă.

Semnalizarea adrenergică

Nivelurile de norepinefrină plasmatică se corelează direct cu severitatea insuficienţei cardiace127 şi mortalitatea la om.128 Supraexprimarea specifică cardiacă a receptorului p1-adrenergic (p1AR) duce la hipertrofie cu funcţie îmbunătăţită la şoarecii mai tineri, dar dilatarea şi disfuncţia camerei însoţite de creşterea apoptozei miocitelor mai bătrâne129. efectele activării receptorului p-adrenergic, inclusiv apoptoza miocitelor cardiace, sunt mediate de izoforma p1.131 În schimb, izoforma p2 inhibă apoptoza.132 De exemplu, inhibarea izoformei p1 şi activarea izoformei p2 atenuează apoptoza miocitară într-un rozător. cel mai abundent în miocard, efectul net al catecolaminelor este inducerea apoptozei.

Deşi mecanismul prin care activarea p1AR determină apoptoza miocitelor cardiace nu este bine înţeles, s-a demonstrat că protein kinaza II dependentă de calciu/calmodulină (CaMKII) joacă un rol important în celulele de şoarece.134 În mod interesant, calea clasică cAMP-protein kinaza A nu pare a fi critică. Activarea p1AR măreşte activitatea CaMKII.134 Mai mult decât atât, supraexprimarea specifică cardiacă transgenică a CaMKII-8, izoforma predominantă, exacerbează apoptoza miocitelor cardiace indusă de izoproterenol134 şi precipită insuficienţa cardiacă letală.135 În schimb, inhibarea generală sau CaMKII sau ştergerea CaMKII-a indusă de CaMKII a miocitei cardiace induce apoptoza cardiacă8. izoproterenol sau un infarct miocardic anterior134,130 şi tocește

dezvoltarea hipertrofiei sau insuficienţei ca răspuns la supraîncărcarea hemodinamică la şoareci.137-138 Astfel, CaMKII-8 mediază moartea miocitelor cardiace indusă de P1AR. Identificarea substraturilor relevante CaMKII-8 va extinde probabil înţelegerea noastră a acestei căi.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron este una dintre căile neuroumorale majore în insuficienţa cardiacă. Întreruperea acestei axe ameliorează remodelarea şi disfuncţia cardiacă şi îmbunătăţeşte morbiditatea şi mortalitatea într-o varietate de contexte patologice la om.139 Semnalizarea renină-angiotensină-aldosteron poate afecta miocitele cardiace direct sau indirect prin alterarea hemodinamicii sistemice. În plus, miocitele cardiace posedă un sistem renină-angiotensină „local" intrinsec care acţionează într-o manieră autocrină/paracrină. Această complexitate face dificilă identificarea mecanismelor precise responsabile pentru beneficiile clinice izbitoare observate anterior. În ciuda acestor avertismente, angiotensina II şi aldosteronul induc fiecare apoptoză în miocite cardiace izolate de şobolan prin activarea receptorilor angiotensinei II de tip 1 (AT1) şi, respectiv, mineralocorticoizi.140-141. În mod similar, blocarea receptorului mineralocorticoid atenuează remodelarea postinfarct şi apoptoza periinfarct la şobolani.144 Mecanismul prin care activarea AT1 determină apoptoza este incomplet înţeles. AT1 poate semnala prin Gaq pentru a activa transcripţional Nix, o proteină asemănătoare numai BH3 care stimulează apoptoza miocitelor cardiace la şoareci.145 AT1 poate induce, de asemenea, apoptoza miocitelor prin NADPH oxidază (nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat-oxidază) şi ASK1 (reglarea semnalelor apoptozei, sugerează dovezi suplimentare de apoptoza, 1417-oxidază). o buclă de feedback pozitiv în care AT1 activează p53, ale cărei gene ţintă pot include angiotensinogen şi AT1146

Citokine proinflamatorii

Citokinele proinflamatorii joacă un rol important în insuficienţa cardiacă prin efectele lor asupra contractilităţii miocitelor, a inflamaţiei şi a morţii celulare şi a funcţiei endoteliale. Citokinele cele mai relevante pentru insuficienţa cardiacă sunt TNF, interleukina (IL)-1 şi IL-6. În cadrul studiului Framingham Heart Study, nivelurile crescute de TNF şi IL-6 au fost asociate cu risc crescut de insuficienţă cardiacă la pacienţii asimptomatici fără infarct miocardic anterior.148 Printre alte efecte, IL-1 şi TNF pot induce apoptoza în miocite cardiace izolate de şobolan.149,150 După cum sa discutat anterior, totuşi, TNF nu activează simultan şi, prin urmare, în multe condiţii de moarte, nu activează şi supravieţuieşte în multe condiţii. eficient.74,75 se crede că IL-6 este antiapoptotică.

Supraexpresia cardiacă specifică a TNF la şoareci provoacă hipertrofie cardiacă, dilatare şi disfuncţie însoţită de inducerea apoptozei miocitelor cardiace prin căile extrinsece şi intrinseci. promovează, iar TNFR2 inhibă, apoptoza miocitelor cardiace în timpul remodelării postinfarct.153 Astfel, se pare că TNFR1 mediază efectele nocive ale excesului de TNF asupra remodelării postinfarct, în timp ce TNFR2 este protector. În contrast, dimensiunea infarctului după ocluzia permanentă nu este afectată de ştergerea fie a TNFR1, fie a TNFR2, ci mai degrabă este crescută semnificativ prin ştergerea ambelor, iar aceasta este însoţită de apoptoză crescută, dar nu de necroză.154 Astfel, atât TNFR1, cât şi TNFR2 par să exercite un rol protector în timpul infarctului acut. Aceste date subliniază roluri divergente jucate de subtipurile de receptori TNF în diferite contexte.

Capacitatea antagonismului TNF de a îmbunătăţi insuficienţa cardiacă la om a fost evaluată în trei studii clinice. RENAISSANCE (Randomized Etanercept North American Strategy to

Study AntagoNism of CytokinEs)155 şi RECOVER (Research into Etanercept CytOkine antagonism in VEntriculaR dysfunction)155 au folosit etanercept, o proteină de fuziune TNFR2 solubilă, în timp ce ATTACH (Anti-gainstFages, insuficienţă cardiacă) a folosit insuficienţă cardiacă. un anticorp monoclonal himeric şoarece-uman care se leagă în mod specific şi puternic de homotrimerul TNF solubil şi îl neutralizează. Aceste studii clinice nu au reuşit să demonstreze vreun rol benefic al inhibării TNF în insuficienţa cardiacă. Explicaţiile posibile includ dozarea inadecvată sau durata tratamentului, reglarea în sus a TNF endogen (nemăsurată), redundanţa altor citokine proinflamatorii în patogenia insuficienţei cardiace şi complexitatea semnalizării TNF, inclusiv efectele posibil opuse ale subtipurilor de receptor. În ceea ce priveşte acestea din urmă, strategia de tratament în aceste studii poate fi abrogat efecte benefice, precum şi dăunătoare.

Insuficienţă cardiacă şi apoptoză

Spre deosebire de izbucnirea mare, dar scurtă a apoptozei în timpul infarctului miocardic, insuficienţa cardiacă este caracterizată printr-un nivel modest, dar clar crescut, de apoptoză a miocitelor cardiace care poate persista luni de zile. Acest lucru este ilustrat de pacienţii cu cardiomiopatie dilatată în stadiu terminal care prezintă rate de apoptoză a miocitelor cardiace de 0,08% până la 0,25% comparativ cu 0,001% până la 0,002% la control.157-159 Multe studii au evaluat rolul insuficienţei cardiace a miocitelor în apoptoza miocitelor cardiace. Vom analiza mai multe care au fost deosebit de ilustrative pentru punctele cheie.

Deşi în mod clar mai mari decât martorii, ratele modeste ale apoptozei în inimile care eşuează pun sub semnul întrebării rolul morţii celulare în insuficienţa cardiacă. Pe de altă parte, insuficienţa cardiacă este un sindrom prelungit, deschizând posibilitatea ca chiar şi niveluri moderat crescute de moarte celulară să poată duce la pierderi substanţiale de celule în timp. Pentru a rezolva această întrebare, şoarecii transgenici au fost creaţi cu expresia specifică cardiacă a unei alele caspazei 8 care prezintă niveluri scăzute de activare la momentul iniţial (Figura 6-4).160 Aceşti şoareci dezvoltă o cardiomiopatie dilatată letală timp de 2 până la 6 luni. În contrast, şoarecii netransgenici şi şoarecii care exprimă o caspază 8 moartă enzimatic la niveluri similare sunt normale. Şoarecii martor prezintă rate apoptotice de 0,001% până la 0,002%. În schimb, ratele de apoptoză a miocitelor cardiace la şoarecii care exprimă alela caspaza 8 activată au fost de 0,023% sau de zece ori mai mari. În special, aceste rate de apoptoză sunt de trei ori până la zece ori mai mici decât ratele la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată, aşa cum s-a specificat anterior. Astfel, acest model transgenic ilustrează faptul că o rată modestă, deşi crescută, de apoptoză a miocitelor cardiace este suficientă pentru a provoca o cardiomiopatie dilatată letală în timp. Pentru a testa dacă apoptoza miocitelor cardiace în acest model este legată cauzal de insuficienţa cardiacă, un inhibitor de caspază a fost administrat cronic înainte de dezvoltarea cardiomiopatiei. Inhibitorul caspazei a scăzut apoptoza miocitelor cardiace (aşa cum era de aşteptat) şi a atenuat semnificativ dezvoltarea dilataţiei şi disfuncţiei ventriculare stângi în timp. Aceste date demonstrează o legătură cauzală între nivelurile modeste de apoptoză a miocitelor cardiace şi insuficienţa cardiacă.

În timp ce șoarecii transgenici cu caspaza 8 sunt informative în ceea ce privește una dintre cele mai critice întrebări, acest model de câștig de funcție este în cele din urmă artificial. În consecință, scopul următorului nivel de anchetă a fost de a evalua efectul inhibării apoptozei miocitelor cardiace în modelele de insuficiență cardiacă. Gaq transduce semnale hipertrofice de la receptorii AT1, endotelinei și a1-adrenergici. În consecință, supraexprimarea transgenică specifică cardiacă a Gaq are ca rezultat hipertrofie. Aceasta trece la insuficiență cardiacă însoțită de apoptoza miocitelor cardiace.161 În plus, o proporție mare de femele transgenice Gaq gestante mor din cauza cardiomiopatiei fulminante însoțite de rate mari de apoptoză a miocitelor cardiace.162 Profilul transcripțional al inimii șoarecilor transgenici Gaq.

CH 6

WT Tg

WT Tg

**FIGURA 6-4 Niveluri foarte scăzute de apoptoză a miocitelor cardiace sunt suficiente pentru a induce o cardiomiopatie letală, dilatată.160 Șoarecii cu supraexpresie transgenică specifică cardiacă a unei alele caspazei 8 modificate au prezentat niveluri cronice scăzute, dar anormale, de apoptoză a miocitelor cardiace, cardiomiopatie și moarte prematură. Proteina transgenică a constat din subunitățile catalitice p20 și p10 ale procaspazei umane 8 fuzionate cu un trimer al proteinei de legare FK (FKBP) și un semnal de miristoilare pentru a ținti proteina către membrana plasmatică. Nu este prezentat aici: Administrarea ligandului dimeric FKBP, FK1012H2, declanșează dimerizarea forțată și activarea proteinei transgenei caspazei 8, ducând la distrugerea rapidă a inimii și moartea șoarecelui (vezi Figura 1 în Wencker160). Cu toate acestea, chiar și în absența FK1012H2, activarea cronică, la nivel scăzut, a proteinei transgenei caspazei 8 are ca rezultat niveluri modeste, dar anormale, de apoptoză a miocitelor cardiace, cardiomiopatie și moartea organismului pe parcursul a 6 luni. A, curba de supraviețuire Kaplan-Meier care arată o mortalitate crescută la șoarecii din linia 7 care exprimă transgena caspazei 8 la niveluri mai mari. În contrast, mortalitatea este normală la șoarecii din linia 169 care exprimă transgena caspazei 8 la niveluri inferioare și în linia C360A, care exprimă niveluri ridicate ale unui mutant al caspazei 8 inactiv catalitic. P <.0001 pentru linia 7 vs. tip sălbatic (WT), linia C360A sau linia 169. B și C, Ecocardiograme reprezentative și cuantificare care demonstrează dilatarea ventriculului stâng și scurtarea fracționată semnificativ scăzută în liniile 7 și 169. EDD, dimensiunea diastolică a ventriculului stâng; FS, scurtare fracționată. *P <.01, **P <.001. D, Hemodinamica ventriculară stângă care arată că transgenicii de linie 7 prezintă o presiune ventriculară finală diastolică crescută (LVEDP) și o scădere a +dP/dt și -dP/dt la momentul inițial (-) și ca răspuns la izoproterenol (+). *P <.02, **P <.002. Colorația cu E, H ematoxilină și eozină a secțiunilor coronale ale inimii (bar 1 mm) și colorația tricrom Masson în cutii (bar 25 gm) ilustrează cardiomegalia și, respectiv, fibroza în inimile transgenice. F, Creșterea apoptozei miocitelor cardiace la șoarecii transgenici cu caspaza 8. Panouri din stânga: colorare dublă pentru TUNEL (verde) și desmin (roșu, pentru a identifica miocite) în inimile de WT și linia transgenică 7 (bar 10 gm). Panoul din dreapta: Cuantificarea miocitelor cardiace pozitive pentru TUNEL la 105 nuclei la șoareci WT, linia transgenică 7 și C360A. *P <.002, **P <.0003. Rețineți că ratele de apoptoză a miocitelor cardiace de până la 23 la 105 (comparativ cu 1 la 2 la 105 în WT) au fost suficiente pentru a genera o cardiomiopatie letală, dilatată. (Reprodus cu permisiunea de la Wencker D, Chandra M, Nguyen K, et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. J Clin Invest 2003;111(10):1497-1504.)**

a dezvăluit inducția în expresia Nix/Bnip3L (Nip3 [19 kDa interacting protein-3]-like protein X/Bcl-2/adenovirus E1B), o proteină asemănătoare numai BH3.145 Expresia transgenică a Nix/Bnip3L la șoareci este însoțită de o expresie dramatică a transgenicului

cardiac şi de un contrast dramatic al miotogenicului cardiac. sNix, o variantă dominantă de îmbinare negativă a Nix/Bnip3L, atenuează apoptoza miocitelor cardiace, disfuncţia cardiacă şi mortalitatea în cardiomiopatia peripartum a şoarecilor transgenici Gaq.145 În mod similar, inhibarea caspazei salvează transcripţia peripartum Gaq, la supraexprimarea cardiomiopatiei Gaq, la supraexprimarea activării Thuqs.163 Expresia Nix/Bnip3L, care declanşează apoptoza. Din perspectiva patogenezei insuficienţei cardiace, cea mai importantă concluzie din aceste experimente este că apoptoza miocitelor cardiace este o componentă critică a insuficienţei cardiace.

Următorul set de experimente examinează rolul apoptozei miocitelor cardiace în remodelarea postinfarct (Figura 6-5). Bnip3 (Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3) este o proteină asemănătoare numai BH3 care este indusă în miocitele cardiace de hipoxie şi insuficienţă cardiacă. Knockout-ul generalizat al Bnip3 la mouse nu afectează dimensiunea infarctului ca răspuns la I/R, poate pentru că fereastra de timp pentru inducerea hipoxică este prea îngustă. Spre deosebire de aceasta, deleţia Bnip3 atenuează apoptoza miocitelor cardiace în periinfarct şi miocardul de la distanţă şi diminuează remodelarea postinfarct şi disfuncţia cardiacă.164 Transducţia virală a antiapoptoticului Bcl-2 în miocardul de iepure duce la constatări similare.165 Aceste date indică un rol important în remodelarea cardiacă post-infarct.

Mecanismele endogene de supravieţuire funcţionează adesea pentru a ajuta celulele să reziste stimulilor stresanţi. Dacă stimulii sunt prea nocivi sau prelungiţi, mecanismul de supravieţuire endogen este adesea inactivat, permiţând celulei să moară. Miocitele cardiace sunt supuse unui stres biomecanic continuu. Următorul set de experimente sugerează că calea gp130 poate oferi un mecanism de supravieţuire care permite miocitelor cardiace să reziste nu numai stresului bazal, ci şi biomecanic crescut.

stres în timpul suprasolicitarii hemodinamice. gp130 este o subunitate a receptorilor care leagă mai multe citokine pentru supravieţuire din familia IL-6, inclusiv cardiotrofina-1 (care mediază hipertrofia cardiacă), LIF (factor inhibitor de leucemie), IL-6 şi oncostatina M. Deleţia specifică cardiacă a gp130 la şoarece nu are ca rezultat anomalii cardiace iniţiale. Impunerea supraîncărcării hemodinamice din constricţia aortică transversală precipită totuşi apoptoza miocitelor cardiace masive şi cardiomiopatia fulminantă.126 Absenţa gp130 abrogă fosforilarea indusă de supraîncărcare hemodinamică a STAT3 (transductor de semnal şi activator al transcripţiei 3), care, la rândul său, previne activarea antipoptotică a transcripţiei Bx. Aceste rezultate sugerează că calea gp130 oferă un mecanism de supravieţuire endogen care suprimă apoptoza miocitelor cardiace induse de supraîncărcare hemodinamică şi insuficienţa cardiacă.

Insuficienţă cardiacă şi necroză

Ratele de necroză sunt crescute în insuficienţa cardiacă umană.119-120 Recunoaşterea recentă că necroza poate fi reglată şi că necroza reglată este esenţială pentru afectarea miocardică în timpul I/R a sugerat posibilitatea ca necroza să fie, de asemenea, importantă pentru patogeneza insuficienţei cardiace.6-9-74 De notat, această idee a fost sugerată

anterior. eșec, acest proces de moarte a fost inhibat genetic (Figura 6-6). Pentru aceste experimente, a fost creat un nou model în care supraîncărcarea Ca2+ din supraexprimarea transgenică a subunității p2a a canalului Ca2+ de tip L declanșează necroza progresivă a miocitelor cardiace, insuficiența cardiacă și mortalitatea.13 Aceste anomalii au fost atenuate prin deleția ciclofilinei D, care abrogă necroza. Interesant, supraexprimarea Bcl-2 antiapoptotic nu a avut niciun efect asupra acestui fenotip. Deleția ciclofilinei D a redus, de asemenea, insuficiența cardiacă într-un model de cardiomiopatie indusă de doxorubicină. Aceste date oferă dovada inițială a conceptului că necroza miocitelor cardiace joacă un rol crucial în patogeneza insuficienței cardiace. Va fi important să retestăm această ipoteză în modele suplimentare relevante clinic de insuficiență cardiacă, cum ar fi cele rezultate din suprasolicitarea hemodinamică și infarctul miocardic.

Insuficiență cardiacă și autofagie

Ratele morții celulelor autofagice ale miocitelor cardiace, determinate prin microscopie electronică, au fost raportate a fi crescute în insuficiența cardiacă umană.119,120,166 Experimentele au evaluat rolul autofagiei, dar nu al morții celulelor autofagice per se, în insuficiența cardiacă. În primul set de studii, autofagia a fost inhibată în inimile șoarecilor adulți prin deleția specifică cardiacă a Atg5.167 Pierderea autofagiei în starea de bază a precipitat insuficiența cardiacă severă însoțită de abundența crescută de proteine ubiquitinate și apoptoza miocitelor cardiace, aceasta din urmă posibil din cauza stresului proteotoxic ER. În schimb, când Atg5 a fost șters în ziua embrionară 8.0, nu au fost evidente nicio anomalie la naștere, probabil din cauza compensației. Când aceste animale au fost stresate cu constricție aortică transversală, totuși, șoarecii lipsiți de Atg5 au intrat în insuficiență cardiacă, în timp ce

CH 6

DTG

*Ppif -/- DTG*

15

HW/BW (mg/g)

10-

5-

DTG Ppif-/- DTG

*Ppif/-*

0

*Ppif*

DTG Ppif--

Con

DTG

Zona albastra (%)

10-

5-

0 Con DTG Ppif-/ DTG e Ppif-/-

Supraviețuire (%)

14

:8)

7

Zile

35

Potențial de testare (mV)

-80-60-40-20 0 20 40 60 80

5

10

5

0

—DTG Pf

•DTG

**FIGURA 6-6 Pierderea ciclofilinei D salvează cardiomiopatia la şoarecii transgenici cu supraîncărcare cu Ca2+. 13 Au fost generaţi şoareci transgenici cu supraexpresie specifică cardiacă, inductibilă a subunităţii ^2a a canalului Ca2+ de tip L (LTCC), rezultând curenţi de Ca2+ îmbunătăţiţi în miopatia cardiacă şi cardiopatia cardiacă, necroza cardiacă şi cardiopatia. Această figură arată că ştergerea simultană a ciclofilinei D, care reglează deschiderea MPTP, salvează în mod semnificativ această cardiomiopatie. Necroza este considerată în mod normal ca un mecanism de moarte ischemică. Importanţa acestei lucrări este că implică necroza ca mecanism al insuficienţei cardiace. Deşi modelul folosit este artificial, lucrarea sugerează, de asemenea, că necroza poate juca un rol în cardiomiopatia indusă de doxorubicină. În această figură, DTG (dublu transgenic) desemnează şoareci care supraexprimă subunitatea ^a a LTCC în miocitele cardiace în absenţa doxiciclinei. (Notă: doxiciclina este absentă în experimentele descrise aici.) Gena care codifică ciclofilina D se numeşte ppif, iar ppif-/- denotă un knockout al ambelor alele ale acestei gene. A, Morfologia brută a inimii de la un şoarece DTG şi un şoarece DTG lipsit de ppif. Observaţi scăderea dimensiunii inimii DTG, ppf-/-. B, Greutatea inimii normalizată la măsurătorile greutăţii corporale, care arată că ştergerea ppif scade hipertrofia inimilor DTG. C, Măsurători ecocardiografice ale scurtării fracţionale care arată că ştergerea ppif la şoarecii DTG are tendinţa de conservare a funcţiei (nu este semnificativă). D şi E, colorarea tricrom Masson a secţiunilor cardiace care arată o fibroză crescută în DTG şi salvată prin ştergerea ppif. F, Medicamentul izoproterenol face sinergie cu supraexpresia transgenică ^a pentru a provoca supraîncărcare cu Ca2+. În consecinţă, mortalitatea a fost înregistrată în timpul unei perfuzii de 14 zile de izoproterenol. Mortalitatea şoarecilor DTG a crescut semnificativ. În schimb, ştergerea ppif în contextul DTG a dus la mortalitate zero. G, Acesta este un panou de**

**control care arată că ştergerea ppif nu afectează curenţii de Ca2+ la potenţiale de testare diferite. *P <.05 versus control; #P <.05 faţă de DTG. (Reprodus cu permisiunea de la Nakayama H, Chen X, Baines CP, et al. Ca2+ - and mitocondrial-dependent cardiomyocyte necrosis as a primary mediator of heart failure.J Clin Invest 2007;117(9):2431-2444).**

şoarecii de tip sălbatic nu.167 De remarcat, ambele genotipuri au prezentat grade similare de hipertrofie cardiacă. Aceste date sugerează că (1) nivelurile bazale de autofagie sunt critice pentru menţinerea structurii, funcţiei şi supravieţuirii normale a miocitelor cardiace şi (2) autofagia este necesară în timpul supraîncărcării hemodinamice pentru a evita tranziţia la insuficienţă cardiacă. Luate împreună, acest set de experimente sugerează că autofagia este un mecanism compensator în insuficienţa cardiacă.

Rolul autofagiei în insuficienţa cardiacă indusă de supraîncărcare hemodinamică a fost de asemenea evaluat prin utilizarea şoarecilor Beclin-1+/- pentru a inhiba autofagia.168 Când sunt supuşi constricţiei aortice transversale, şoarecii Beclin-1+/- prezintă autofagie redusă, remodelare cardiacă patologică şi disfuncţie cardiacă în comparaţie cu şoarecii de tip sălbatic. Totuşi, gradul de hipertrofie a fost similar cu cel al şoarecilor de tip sălbatic. În schimb, supraexprimarea transgenică a Beclin-1 a crescut autofagia şi remodelarea patologică ca răspuns la constricţia aortică transversală. Aceste date sugerează că autofagia joacă un rol patologic în insuficienţa cardiacă din cauza supraîncărcării hemodinamice.

Studiile Atg5-/- şi Beclin-1+/- au dat concluzii opuse cu privire la rolul autofagiei în insuficienţa cardiacă indusă de supraîncărcare hemodinamică. Deşi o explicaţie nu este evidentă, există diferenţe între studii. În primul rând, manipulările genetice diferă. În al doilea rând, gradul de inhibare a autofagiei diferă prin faptul că ambele alele au fost inactivate în cazul Atg5, în timp ce doar o singură alelă Beclin-1 a fost inactivată. În al treilea rând, modelul de constricţie aortică transversală a fost probabil mai sever în studiul Beclin-1+/-. Deşi este dificil de ştiut cum aceste diferenţe pot explica concluziile opuse, o posibilitate este că autofagia este protectoare la începutul procesului bolii şi patologică mai târziu. Dacă şoarecii din studiul Beclin-1+/- se aflau într-o etapă ulterioară a bolii, poate că inhibarea autofagiei în acest stadiu ar dezvălui un rol patologic. Sunt necesare lucrări suplimentare pentru a explora aceste şi alte posibilităţi.

Rolul autofagiei a fost de asemenea examinat într-un model de cardiomiopatie legată de desmină (şoarecii transgenici care exprimă mutaţia R120G a cristalinei aB).169 Inhibarea autofagiei prin ştergerea unei alele a beclin-1 a crescut proteinele şi agregatele poliubiquitinate, fibroză, insuficienţă cardiacă, disfuncţie şi mortalitate cardiacă. Astfel, autofagia joacă o funcţie adaptativă/protectoare în acest model de cardiomiopatie legată de desmină.

Cele două studii anterioare, ambele folosind şoareci Beclin-1 +/-, concluzionează că autofagia joacă roluri opuse în insuficienţa cardiacă indusă de supraîncărcare hemodinamică faţă de cardiomiopatia legată de desmină. În timp ce gena manipulată şi dozajul genei sunt identice, studiile diferă semnificativ în ceea ce priveşte stimulul pentru insuficienţa cardiacă. Stimulul cheie în cardiomiopatia legată de desmină este proteotoxicitatea, care va induce

Stresul ER şi posibil moartea celulară. Este de aşteptat ca autofagia să atenueze stresul proteotoxic, în concordanţă cu rolul adaptativ raportat anterior. Supraîncărcarea hemodinamică, pe de altă parte, implică o serie de stimuli mecanici şi umorali, stres oxidativ şi anomalii ale energiei miocardice. Mulţi dintre aceşti stimuli pot interacţiona cu căile autofagiei, deşi este dificil de prezis care ar domina. Eforturile viitoare de a delimita modul în care diverşii stimuli componente au impact diferenţiat asupra autofagiei vor oferi informaţii despre rolurile autofagiei în insuficienţa cardiacă de diferite cauze.

După cum sa menţionat anterior, o avertizare importantă cu privire la studiile menţionate anterior este că autofagia, nu moartea celulelor autofagice, a fost perturbată, măsurată şi corelată cu o citire în aval. Astfel, singura concluzie care poate fi trasă în acest moment se referă la efectele modificărilor autofagiei în sine - nu moartea celulelor autofagice - asupra insuficienţei cardiace.

MOARTEA CELULUI ÎN BOLILE DE INIMA: IMAGINEA DE MARE

Apoptoza, necroza şi moartea celulelor autofagice au loc în timpul infarctului miocardic şi insuficienţei cardiace şi au impact asupra patogenezei în modurile discutate anterior. În ciuda acestui fapt, se ştie puţin despre contribuţiile relative ale fiecărui tip de moarte celulară la oricare dintre sindrome. O hartă temporală şi spaţială a numărului de decese celulare atribuibile fiecărui program de deces este necesară pentru fiecare sindrom. Aceste informaţii nu au fost însă uşor de obţinut, din cauza unor probleme tehnice şi conceptuale.

Problemele tehnice au de-a face cu markerii moleculari utilizaţi pentru a identifica diferitele forme de moarte celulară. Deşi există markeri rezonabili pentru apoptoză, există mult mai puţini pentru necroză, mai ales atunci când se evaluează ţesuturile intacte. Mai mult, aşa cum sa discutat anterior, markerii pentru moartea celulelor autofagice (spre deosebire de autofagie) lipsesc. În plus, utilitatea oricărui marker este limitată de fereastra sa temporală de sensibilitate, a cărei complexitate este mărită atunci când se încearcă utilizarea markerilor pentru a cuantifica mai multe forme de moarte celulară. Deşi necesită muncă intensivă, microscopia electronică poate detecta simultan apoptoza, necroza şi, probabil, moartea celulelor autofagice şi, prin urmare, poate aborda unele dintre aceste preocupări.

Problema conceptuală are de-a face cu posibilitatea menţionată mai sus ca diferite forme de moarte celulară să fie legate. Trebuie subliniat că aceasta este doar o consideraţie teoretică în prezent. Discuţiile între căile paralele ale morţii au fost deja demonstrate. Dacă programele de deces sunt, de asemenea, legate (de exemplu, în serie), celulele moarte pot prezenta morfologii hibride şi markeri. Aceste probleme vor necesita reexaminare până la o

mai bună înțelegere a relațiilor dintre programele de deces (vezi Whelan97 pentru o discuție mai detaliată).

Lăsând la o parte aceste găuri în cunoştinţe, vom lua în considerare cea mai bună evaluare actuală cu privire la tipurile de moarte celulară care apar în timpul infarctului miocardic şi insuficienţei cardiace. Miocitele din zona infarctului par să moară atât prin necroză, cât şi prin apoptoză în timpul infarctului miocardic (fie că infarctul este indus de I/R sau de ocluzie coronariană permanentă).100-101 În cazul I/R, manipulările care scad fie necroza, fie apoptoza reduc dimensiunea infarctului, în concordanţă cu noţiunea că atât generarea necrozei apoptoase contribuie la generarea necrozei. Autofagia apare, de asemenea, în timpul infarctului miocardic,103,104, dar după cum sa discutat anterior, rolul ei în afectarea miocardică pare să varieze. Poate fi protector în ocluzia coronariană permanentă şi poate dăunătoare în I/R, deşi acest rezultat rămâne controversat.

Miocitele cardiace mor prin apoptoză şi necroză în timpul insuficienţei cardiace, iar manipularea genetică a fiecăruia dintre aceste programe de deces poate limita remodelarea patologică şi deteriorarea funcţiei cardiace. În acest moment, a fost studiată apoptoza

într-o varietate mai mare de modele decât are necroza. Astfel, 99 importanţa necrozei în insuficienţa cardiacă rămâne de stabilit. Rezultatele sunt în prezent neconcludente în ceea ce priveşte rolul I al autofagiei în insuficienţa cardiacă.

TRADUCERE ÎN TERAPEUTICĂ CAP 6

Lucrările pe modele de rozătoare au oferit dovezi puternice că moartea miocitelor cardiace este un mecanism critic în patogeneza insuficienţei cardiace. Dacă aceste concluzii se traduc la oameni, rămâne de evaluat. În plus, este crucial să reţineţi că moartea miocitelor cardiace nu este singurul factor important în insuficienţa cardiacă. Într-adevăr, disfuncţia miocitelor cardiace individuale, care rezultă din mecanisme care vor fi discutate în altă parte în acest volum, sunt, de asemenea, factori importanţi. Cu toate acestea, a existat un interes intens în conceperea unor modalităţi de inhibare a morţii miocitelor cardiace, deoarece moartea celulelor este ireversibilă odată finalizată. Având în vedere existenţa unui corp substanţial de informaţii privind apoptoza şi un început promiţător al înţelegerii necrozei, este tentant să se ia în considerare posibilitatea unor terapii noi pentru insuficienţă cardiacă îndreptate spre inhibarea morţii miocitelor cardiace. De fapt, unele terapii actuale (blocantele P1AR, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II şi blocanţii receptorilor angiotensinei II de tip 1) inhibă apoptoza miocitelor, deşi importanţa acestui efect antiapoptotic în acţiunile lor generale nu este clară.

Multiplii agenţi antiapoptotici şi antinecrotici au fost testaţi pentru abilităţile lor de a inhiba moartea miocitelor cardiace la modelele de rozătoare de I/R. Moleculele mici promiţătoare includ inhibitori de policaspază, UCF-101 (inhibă activitatea serin protează a Omi/HtrA2), ciclosporina A (inhibă deschiderea MPTP) şi necrostatina-1 (inhibă activitatea kinazei RIP1). Am analizat recent aceste97 şi alte2 terapii potenţiale. Spre deosebire de I/R, a existat o evaluare minimă a inhibitorilor morţii celulare în modelele de insuficienţă

cardiacă. O excepţie este că inhibarea caspazei s-a dovedit că îmbunătăţeşte funcţia cardiacă şi/sau mortalitatea în modelul de insuficienţă cardiacă transgenică cu caspaza 8160 şi modelul de cardiomiopatie transgenică peripartum Gaq,163 discutat anterior.

Dincolo de întrebarea care terapie specifică împotriva morţii celulare poate funcţiona, este problema mai mare a siguranţei. Spre deosebire de ischemia-reperfuzie, unde se poate imagina inhibarea morţii celulare timp de 8 până la 24 de ore, inhibarea morţii celulare ca tratament pentru insuficienţa cardiacă ar putea fi cronică. Dacă este administrat sistemic, cancerul ar fi o complicaţie probabilă, pe care unii pacienţi ar putea considera inacceptabilă. Pe de altă parte, insuficienţa cardiacă avansată este o boală letală cu opţiuni limitate de tratament pentru majoritatea. Dacă a existat o terapie eficientă împotriva morţii celulare pentru insuficienţa cardiacă, un pacient informat cu insuficienţă cardiacă avansată poate considera că riscul de cancer este acceptabil, la fel cum un pacient tratat cu anumiţi agenţi chimioterapeutici acceptă riscul de cardiomiopatie.

Această discuţie duce la o luare în considerare dacă terapia anti-moarte celulară ar putea fi administrată local la inimă, unde sperăm să elimine sau să minimizeze riscul de cancer. Există cel puţin două abordări evidente. Prima este terapia genică cardiacă. Având în vedere natura cronică a insuficienţei cardiace, acesta poate fi unul dintre puţinele cazuri în care există timp suficient pentru a contempla această abordare. În timp ce o discuţie a detaliilor tehnice depăşeşte scopul acestui capitol, se presupune că gena de interes ar fi condusă de un promotor specific miocitelor cardiace şi de secvenţe amplificatoare (de exemplu, promotorul lanţului greu al miozinei cardiace). Cu terapia genică, repertoriul abordărilor anti-moarte celulară ar fi extins la molecule mari. De exemplu, se poate folosi Bcl-2 (sau un mutant stabil al Bcl-2). Desigur, această abordare poate implica în continuare diverse probleme care au afectat terapia genică până în prezent, inclusiv livrarea vectorului, eficienţa transducţiei, durata exprimării, siguranţa vectorului,

**100 şi gena exprimată. O a doua abordare locală ar putea fi bazată pe ştiinţa materialelor/nanotehnologie. Acest lucru ar implica desfăşurarea pe termen lung a unor molecule mici sau vectori virali în miocard. Este nevoie de o gândire suplimentară dacă terapia anti-moarte celulară va deveni o realitate pentru insuficienţa cardiacă.**

CH 6

REZUMAT

Insuficienţa cardiacă este însoţită de niveluri scăzute cronice ale morţii miocitelor cardiace, care sunt de 10 ori până la 100 de ori mai mari decât cele observate la inimile care nu suferă. Miocitele cardiace mor prin apoptoză, necroză şi poate moartea celulelor autofagice. Inhibarea apoptozei sau a necrozei la modelele de rozătoare diminuează remodelarea cardiacă patologică, disfuncţia cardiacă şi, în unele cazuri, mortalitatea. Recunoaşterea faptului că o mare parte din moartea miocitelor cardiace (apoptoză şi necroză) este mediată

activ ridică întrebarea dacă ar putea fi dezvoltate terapii anti-moarte celulară pentru insuficienţa cardiacă umană.

MULŢUMIRI

Mulţumim lui Gerald Dorn şi Jeffery Molkentin pentru utilizarea cifrelor publicate. Mulţumim lui Vladimir Kaplinskiy pentru lectura critică a manuscrisului. RNK a fost susţinută de subvenţii NIH R01HL60665, P01HL078825 şi P60DK020541, un grant de iniţiativă pentru celule stem din statul New York, Catedra Dr. Gerald şi Myra Dorros în boli cardiovasculare şi Fundaţia David Himelberg. Suntem foarte recunoscători pentru sprijinul generos al Institutului de Cercetare Cardiovasculară a Familiei Wilf.

REFERINŢE

Mudd, JO şi Kass, DA (2008). Abordarea insuficienţei cardiace în secolul XXI. Nature, 451(7181), 919-928.

Foo, RS, Mani, K. şi Kitsis, RN (2005). Moartea naşte insuficienţă în inimă. J Clin Invest, 115(3), 565-571.

Kubo, H., Jaleel, N., Kumarapeli, A., et al. (2008). Creşterea progenitoarelor miocitelor cardiace în inimile umane defectuoase. Circulation, 118(6), 649-657.

Bersell, K., Arab, S., Haring, B., et al. (2009). Semnalizarea Neuregulin1/ErbB4 induce proliferarea cardiomiocitelor şi repararea leziunilor cardiace. Cell, 138(2), 257-270.

Ellis, HM, & Horvitz, HR (1986). Controlul genetic al morţii celulare programate la nematodul C. elegans. Cell, 44(6), 817-829.

Holler, N., Zaru, R., Micheau, O., et al. (2000). Fas declanşează o cale alternativă de moarte celulară independentă de caspază-8, folosind kinaza RIP ca moleculă efectoră. Nat Immunol, 1(6), 489-495.

Baines, CP, Kaiser, RA, Purcell, NH, et al. (2005). Pierderea ciclofilinei D dezvăluie un rol critic pentru tranziţia permeabilităţii mitocondriale în moartea celulelor. Nature, 434(7033), 658-662.

Nakagawa, T., Shimizu, S., Watanabe, T., şi colab. (2005). Tranziţia permeabilităţii mitocondriale dependentă de ciclofilina D reglează o anumită moarte celulară necrotică, dar nu apoptotică. Nature, 434(7033), 652-658.

Schinzel, AC, Takeuchi, O., Huang, Z., et al. (2005). Ciclofilina D este o componentă a tranziţiei permeabilităţii mitocondriale şi mediază moartea celulelor neuronale după ischemia cerebrală focală. Proc Natl Acad Sci USA, 102(34), 12005-12010.

Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, AM, et al. (2008). Autofagia luptă împotriva bolilor prin autodigestia celulară. Nature, 451(7182), 1069-1075.

Yoshida, H., Kong, YY, Yoshida, R., şi colab. (1998). Apaf1 este necesar pentru căile mitocondriale de apoptoză şi dezvoltarea creierului. Cell, 94(6), 739-750.

Berry, DL şi Baehrecke, EH (2007). Oprirea creşterii şi autofagia sunt necesare pentru degradarea celulelor glandelor salivare la Drosophila. Cell, 131(6), 1137-1148.

Nakayama, H., Chen, X., Baines, CP, et al. (2007). Ca2+/- şi necroza cardiomiocitară dependentă de mitocondrii ca mediator primar al insuficienţei cardiace. J Clin Invest, 117(9), 2431-2444.

Oltersdorf, T., Elmore, SW, Shoemaker, AR, şi colab. (2005). Un inhibitor al proteinelor familiei Bcl-2 induce regresia tumorilor solide. Nature, 435(7042), 677-681.

Kerr, JF, Wyllie, AH şi Currie, AR (1972). Apoptoza: un fenomen biologic de bază cu implicaţii ample în cinetica ţesuturilor. Br J Cancer, 26(4), 239-257.

Pop, C. şi Salvesen, GS (2009). Caspaze umane: activare, specificitate şi reglare. J Biol Chem, 284(33), 21777-21781.

Boatright, KM, Renatus, M., Scott, FL, et al. (2003). Un model unificat pentru activarea caspazei apicale. Mol Cell, 11(2), 529-541.

Chai, J., Wu, Q., Shiozaki, E., şi colab. (2001). Structura cristalină a unui zimogen procaspază-7: mecanisme de activare şi de legare la substrat. Cell, 107(3), 399-407.

Cardone, MH, Salvesen, GS, Widmann, C., şi colab. (1997). Reglarea anoikisului: activarea MEKK-1 necesită scindarea de către caspaze. Cell, 90(2), 315-323.

Li, H., Zhu, H., Xu, CJ, şi colab. (1998). Scindarea BID de către caspaza 8 mediază deteriorarea mitocondrială în calea Fas de apoptoză. Cell, 94(4), 491-501.

Peter, ME şi Krammer, PH (2003). CD95(APO-1/Fas) DISC şi nu numai. Cell Death Differ, 10(1), 26-35.

Kischkel, FC, Hellbardt, S., Behrmann, I., et al. (1995). Proteinele asociate APO-1 (Fas/CD95) dependente de citotoxicitate formează un complex de semnalizare care induce moartea (DISC) cu receptorul. EMBO J, 14(22), 5579-5588.

Park, HH, Lo, YC, Lin, SC, şi colab. (2007). Superfamilia domeniul morţii în semnalizarea intracelulară a apoptozei şi a inflamaţiei. Annu Rev Immunol, 25, 561-586.

Scaffidi, C., Schmitz, I., Zha, J., et al. (1999). Modularea diferenţială a sensibilităţii la apoptoză în celulele CD95 de tip I şi tip II. J Biol Chem, 274(32), 22532-22538.

Liu, X., Kim, CN, Yang, J., şi colab. (1996). Inducerea programului apoptotic în extracte fără celule: cerinţe pentru dATP şi citocrom c. Cell, 86(1), 147-157.

Kluck, RM, Bossy-Wetzel, E., Green, DR, et al. (1997). Eliberarea citocromului c din mitocondrii: un loc primar pentru reglarea Bcl-2 a apoptozei. Science, 275(5303), 1132-1136.

Nguyen, M., Breckenridge, DG, Ducret, A., et al. (2000). BAP31 rezistent la caspază inhibă fragmentarea membranei apoptotice mediată de fas și eliberarea citocromului c din mitocondrii. Mol Cell Biol, 20(18), 6731-6740.

Scorrano, L., Oakes, SA, Opferman, JT, et al. (2003). Reglarea BAX și BAK a reticulului endoplasmatic Ca2+: un punct de control pentru apoptoză. Science, 300(5616), 135-139.

Li, P., Nijhawan, D., Budihardjo, I., et al. (1997). Formarea dependentă de citocromul c și dATP a complexului Apaf-1/caspază-9 inițiază o cascadă de protează apoptotică. Cell, 91(4), 479-489.

Acehan, D., Jiang, X., Morgan, DG și colab. (2002). Structura tridimensională a apoptozomului: implicații pentru asamblare, legarea procaspazei-9 și activare. Mol Cell, 9(2), 423-432.

Du, C., Fang, M., Li, Y., și colab. (2000). Smac, o proteină mitocondrială care promovează activarea caspazei dependente de citocrom c prin eliminarea inhibării IAP. Cell, 102(1), 33-42.

Verhagen, AM, Ekert, PG, Pakusch, M., și colab. (2000). Identificarea DIABLO, o proteină de mamifer care promovează apoptoza prin legarea și antagonizarea proteinelor IAP. Cell, 102(1), 43-53.

Faccio, L., Fusco, C., Chen, A., et al. (2000). Caracterizarea unei noi serin proteaze umane care are omologie extinsă cu endoproteaza HtrA de șoc termic bacterian și este reglată de ischemia renală. J Biol Chem, 275(4), 2581-2588.

Suzuki, Y., Imai, Y., Nakayama, H., et al. (2001). O serin protează, HtrA2, este eliberată din mitocondrii și interacționează cu XIAP, inducând moartea celulei. Mol Cell, 8(3), 613-621.

Kharbanda, S., Pandey, P., Schofield, L., et al. (1997). Rolul Bcl-xL ca inhibitor al acumulării citocromului C citosol în apoptoza indusă de deteriorarea ADN-ului. Proc Natl Acad Sci USA, 94(13), 6939-6942.

Youle, RJ și Strasser, A. (2008). Familia de proteine BCL-2: activități opuse care mediază moartea celulară. Nat Rev Mol Cell Biol, 9(1), 47-59.

Nechushtan, A., Smith, CL, Hsu, YT, et al. (1999). Conformația Bax C-terminal reglează localizarea subcelulară și moartea celulei. EMBO J, 18(9), 2330-2341.

Suzuki, M., Youle, RJ și Tjandra, N. (2000). Structura lui Bax: coreglarea formării dimerilor și localizarea intracelulară. Cell, 103(4), 645-654.

Gavathiotis, E., Suzuki, M., Davis, ML, et al. (2008). Activarea BAX este inițiată la un nou loc de interacțiune. Nature, 455(7216), 1076-1081.

Cheng, EH, Sheiko, TV, Fisher, JK și colab. (2003). VDAC2 inhibă activarea BAK și apoptoza mitocondrială. Science, 301(5632), 513-517.

Leu, JI, Dumont, P., Hafey, M., et al. (2004). P53 mitocondrial activează Bak și provoacă perturbarea unui complex Bak-Mcl1. Nat Cell Biol, 6(5), 443-450.

Wei, MC, Zong, WX, Cheng, EH și colab. (2001). BAX și BAK proapoptotice: o poartă de intrare necesară către disfuncția mitocondrială și moarte. Science, 292(5517), 727-730.

Hochhauser, E., Cheporko, Y., Yasovich, N., și colab. (2007). Deficitul de Bax reduce dimensiunea infarctului și îmbunătățește funcția pe termen lung după infarctul miocardic. Cell Biochem Biophys, 47(1), 11-20.

Kim, H., Rafiuddin-Shah, M., Tu, HC, et al. (2006). Reglarea ierarhică a apoptozei dependente de mitocondrii de către subfamiliile BCL-2. Nat Cell Biol, 8(12), 1348-1358.

Willis, SN, Fletcher, JI, Kaufmann, T., și colab. (2007). Apoptoza a început atunci când liganzii BH3 angajează mai mulți omologi Bcl-2, nu Bax sau Bak. Science, 315(5813), 856-859.

Antonsson, B., Montessuit, S., Sanchez, B., et al. (2001). Bax este prezent ca un oligomer/complex cu greutate moleculară mare în membrana mitocondrială a celulelor apoptotice. J Biol Chem, 276(15), 11615-11623.

Mihailov, V., Mikhailova, M., Degenhardt, K. și colab. (2003). Asocierea homo-oligomerilor Bax și Bak din mitocondrii. Cerința Bax pentru reorganizarea Bak și eliberarea citocromului c. J Biol Chem, 278(7), 5367-5376.

Wei, MC, Lindsten, T., Mootha, VK, et al. (2000). tBID, un ligand de moarte vizat de membrană, oligomerizează BAK pentru a elibera citocromul c. Genes Dev, 14(16), 2060-2071.

Antignani, A., & Youle, RJ (2006). Cum duc Bax și Bak la permeabilizarea membranei mitocondriale exterioare? Curr Opin Cell Biol, 18(6), 685-689.

Scorrano, L., Ashiya, M., Buttle, K., și colab. (2002). O cale distinctă remodelează cresta mitocondrială și mobilizează citocromul c în timpul apoptozei. Dev Cell, 2(1), 55-67.

Susin, SA, Lorenzo, HK, Zamzami, N., et al. (1999). Caracterizarea moleculară a factorului de inducere a apoptozei mitocondriale. Nature, 397(6718), 441-446.

Li, LY, Luo, X. și Wang, X. (2001). Endonucleaza G este o DNază apoptotică atunci când este eliberată din mitocondrii. Nature, 412(6842), 95-99.

Arnoult, D., Gaume, B., Karbowski, M., et al. (2003). Eliberarea mitocondrială a AIF şi EndoG necesită activarea caspazei în aval de permeabilizarea mediată de Bax/Bak. EMBO J, 22(17), 4385-4399.

Lakhani, SA, Masud, A., Kuida, K., et al. (2006). Caspazele 3 şi 7: mediatori cheie ai evenimentelor mitocondriale de apoptoză. Science, 311(5762), 847-851.

Zhang, K. şi Kaufman, RJ (2008). De la stresul reticulului endoplasmatic la răspunsul inflamator. Nature, 454(7203), 455-462.

Breckenridge, DG, Nguyen, M., Kuppig, S., et al. (2002). Izoforma procaspaza-8, procaspaza-8L, a fost recrutată în complexul BAP31 de la reticulul endoplasmatic. Proc Natl Acad Sci USA, 99(7), 4331-4336.

Chen, LH, Jiang, CC, Watts, R., şi colab. (2008). Inhibarea apoptozei indusă de stresul reticulului endoplasmatic a celulelor melanomului de către proteina ARC. Cancer Res, 98(3), 834-842.

Nakagawa, T., Zhu, H., Morishima, N., şi colab. (2000). Caspaza-12 mediază apoptoza specifică reticulului endoplasmatic şi citotoxicitatea de către beta-amiloid. Nature, 403(6765), 98-103.

Saleh, M., Mathison, JC, Wolinski, MK, et al. (2006). Clearance-ul bacterian îmbunătăţit şi rezistenţa la sepsis la şoarecii cu deficienţă de caspază-12. Nature, 440(7087), 1064-1068.

Saleh, M., Vaillancourt, JP, Graham, RK, et al. (2004). Modularea diferenţială a răspunsului la endotoxine de către polimorfismele caspazei-12 umane. Nature, 429 (6987), 75-79.

Peter, ME (2004). Reversul lui FLIP. Biochem J, 382 (pt 2), e1-e3.

Riedl, SJ, Renatus, M., Schwarzenbacher, R., et al. (2001). Baza structurală pentru inhibarea caspazei-3 de către XIAP. Cell, 104(5), 791-800.

Huang, Y., Park, YC, Rich, RL şi colab. (2001). Baza structurală a inhibării caspazei de către XIAP: roluri diferenţiate ale linkerului faţă de domeniul BIR. Cell, 104(5), 781-790.

Shiozaki, EN, Chai, J., Rigotti, DJ, et al. (2003). Mecanismul de inhibare mediată de XIAP a caspazei-9. Mol Cell, 11(2), 519-527.

Suzuki, Y., Nakabayashi, Y., & Takahashi, R. (2001). Activitatea ubiquitin-protein ligazei a inhibitorului X-linkat al proteinei apoptozei promovează degradarea protează a caspazei-3 şi sporeşte efectul său anti-apoptotic în moartea celulară indusă de Fas. Proc Natl Acad Sci USA, 98(15), 8662-8667.

Yang, Y., Fang, S., Jensen, JP, şi colab. (2000). Activitatea proteinei ligazei ubiquitin a IAP-urilor şi degradarea lor în proteazomi ca răspuns la stimuli apoptotici. Science, 288(5467), 874-877.

Ea, CK, Deng, L., Xia, ZP, et al. (2006). Activarea IKK de către TNFalfa necesită ubiquitinarea specifică locului a RIP1 şi legarea poliubiquitinei de către NEMO. Mol Cell, 22(2), 245-257.

Mahoney, DJ, Cheung, HH, Mrad, RL şi colab. (2008). Atât cIAP1, cât şi cIAP2 reglează activarea NF-kappaB mediată de TNFalfa. Proc Natl Acad Sci US A, 105(33), 11778-11783.

Varfolomeev, E., Goncharov, T., Fedorova, AV, et al. (2008). c-IAP1 şi c-IAP2 sunt mediatori critici ai activării NF-kappaB indusă de factorul de necroză tumorală alfa (TNFalfa). J Biol Chem, 283(36), 24295-24299.

Yang, QH, Church-Hajduk, R., Ren, J., şi colab. (2003). Scindarea catalitică Omi/HtrA2 a inhibitorului apoptozei (IAP) inactivează ireversibil IAP-urile şi facilitează activitatea caspazei în apoptoză. Genes Dev, 17(12), 1487-1496.

Nam, YJ, Mani, K., Ashton, AW, et al. (2004). Inhibarea atât a căilor de moarte extrinseci, cât şi a celor intrinseci prin interacţiuni nehomotipice cu moartea. Mol Cell, 15(6), 901-912.

Gustafsson, AB, Tsai, JG, Logue, SE şi colab. (2004). Represorul apoptozei cu domeniul de recrutare a caspazei protejează împotriva morţii celulare prin interferarea cu activarea Bax. J Biol Chem, 279(20), 21233-21238.

Foo, RS, Nam, YJ, Ostreicher, MJ şi colab. (2007). Reglementarea tetramerizării p53 şi a exportului nuclear de către ARC. Proc Natl Acad Sci USA, 104(52), 20826-20831.

Micheleau, O., & Tschopp, J. (2003). Inducerea apoptozei mediată de receptorul TNF I prin două complexe de semnalizare secvenţiale. Cell, 114(2), 181-190.

Wang, L., Du, F. şi Wang, X. (2008). TNF-alfa induce două căi distincte de activare a caspazei-8. Cell, 133(4), 693-703.

Hitomi, J., Christofferson, DE, Ng, A., et al. (2008). Identificarea unei reţele de semnalizare moleculară care reglează o cale de moarte a celulelor necrotice celulare. Cell, 135(7), 1311-1323.

Chan, FK, Shisler, J., Bixby, JG, et al. (2003). Un rol pentru receptorul-2 al factorului de necroză tumorală şi proteina care interacţionează cu receptorul în necroza programată şi răspunsurile antivirale. J Biol Chem, 278(51), 51613-51621.

Lin, Y., Devin, A., Rodriguez, Y., şi colab. (1999). Scindarea domeniului morţii kinazei RIP de către caspaza-8 determină apoptoza indusă de TNF. Genes Dev, 13(19), 2514-2526.

He, S., Wang, L., Miao, L., et al. (2009). Proteina kinaza-3 care interacţionează cu receptorul determină răspunsul necrotic celular la TNF-alfa. Cell, 137(6), 1100-1111.

Cho, YS, Challa, S., Moquin, D., et al. (2009). Ansamblul condus de fosforilare a complexului RIP1-RIP3 reglează necroza programată şi inflamaţia indusă de virus. Cell, 137(6), 1112-1123.

Zhang, DW, Shao, J., Lin, J., şi colab. (2009). RIP3, un regulator al metabolismului energetic care comută moartea celulară indusă de TNF de la apoptoză la necroză. Science, 325(5938), 332-336.

Zhou, Q., Snipas, S., Orth, K., şi colab. (1997). Specificitatea protează ţintă a serpinei virale CrmA. Analiza a cinci caspaze. J Biol Chem, 272(12), 7797-7800.

Halestrap, AP (2009). Ce este porul de tranziţie al permeabilităţii mitocondriale? J Mol Cell Cardiol, 49(6), 821-831.

Bossy-Wetzel, E., Newmeyer, DD şi Green, DR (1998). Eliberarea citocromului c mitocondrial în apoptoză are loc în amonte de activarea caspazei specifice DEVD şi independent de depolarizarea transmembranară mitocondrială. EMBO J, 17(1), 37-49.

Xu, K., Tavernarakis, N. şi Driscoll, M. (2001). Moartea celulelor necrotice la C. elegans necesită funcţia calreticulinei şi a regulatorilor eliberării Ca(2+) din reticulul endoplasmatic. Neuron, 31(6), 957-971.

Bianchi, L., Gerstbrein, B., Frokjaer-Jensen, C., et al. (2004). Canalul de sodiu neurotoxic MEC-4(d) DEG/ENaC conduce calciul: implicaţii pentru iniţierea necrozei. Nat Neurosci, 7(12), 1337-1344.

Syntichaki, P., Xu, K., Driscoll, M., şi colab. (2002). Proteazele specifice de aspartil şi calpainăsunt necesare pentru neurodegenerarea la C. elegans. Nature, 419(6910), 939-944.

Orrenius, S., Jivotovsky, B., & Nicotera, P. (2003). Reglarea morţii celulare: legătura calciu-apoptoză. Nat Rev Mol Cell Biol, 4(7), 552-565.

Degterev, A., Hitomi, J., Germscheid, M., et al. (2008). Identificarea kinazei RIP1 ca ţintă celulară specifică a necrostatinelor. Nat Chem Biol, 4(5), 313-321.

Lim, SY, Davidson, SM, Mocanu, MM, et al. (2007). Efectul cardioprotector al necrostatinei necesită componenta ciclofilin-D a porului de tranziţie a permeabilităţii mitocondriale. Cardiovasc Drugs Ther, 21(6), 467-469.

Zong, WX, Ditsworth, D., Bauer, DE, et al. (2004). Daunele alchilatoare ale ADN-ului stimulează o formă reglementată de moarte a celulelor necrotice. Genes Dev, 18(11), 1272-1282.

El, C. şi Klionsky, DJ (4 aug 2009). Mecanisme de reglare şi căi de semnalizare ale autofagiei. Annu Rev Genet, Epub înainte de tipărire.

Oberstein, A., Jeffrey, PD şi Shi, Y. (2007). Structura cristalină a complexului peptidic Bcl-XL-Beclin 1: Beclin 1 este o nouă proteină numai BH3. J Biol Chem, 282(17), 13123-13132.

Pattingre, S., Tassa, A., Qu, X., şi colab. (2005). Proteinele antiapoptotice Bcl-2 inhibă autofagia dependentă de Beclin 1. Cell, 122(6), 927-939.

Ciechomska, IA, Goemans, GC, Skepper, JN, et al. (2009). Bcl-2 complexat cu Beclin-1 menţine funcţia completă anti-apoptotică. Oncogene, 28(21), 2128-2141.

Ricci, JE, Munoz-Pinedo, C., Fitzgerald, P., et al. (2004). Perturbarea funcţiei mitocondriale în timpul apoptozei este mediată de scindarea caspazei subunităţii p75 a complexului I al lanţului de transport de electroni. Cell, 117(6), 773-786.

Whelan, RS, Kaplinskiy, V. şi Kitsis, RN (2010). Moartea celulară în patogeneza bolilor de inimă: mecanisme şi semnificaţie. Annu Rev Physiol, 72 de ani, în presă.

Reimer, KA şi Jennings, RB (1979). „Fenomenul frontului de undă" al morţii celulelor ischemice miocardice. II. Progresia transmurală a necrozei în cadrul dimensiunii patului ischemic (miocard cu risc) şi fluxului colateral. Lab Invest, 40(6), 633644.

Yellon, DM şi Hausenloy, DJ (2007). Leziuni de reperfuzie miocardică. N Engl J Med, 357(11), 1121-1135.

Gottlieb, RA, Burleson, KO, Kloner, RA şi colab. (1994). Leziunea de reperfuzie induce apoptoza în cardiomiocitele de iepure. J Clin Invest, 94(4), 1621-1628.

Kajstura, J., Cheng, W., Reiss, K., şi colab. (1996). Moartea celulelor miocitelor apoptotice şi necrotice sunt variabile independente care contribuie la dimensiunea infarctului la şobolani. Lab Invest, 74(1), 86-107.

Fliss, H. şi Gattinger, D. (1996). Apoptoza în miocardul de şobolan ischemic şi reperfuzat. Circ Res, 79(5), 949-956.

Matsui, Y., Takagi, H., Qu, X., şi colab. (2007). Roluri distincte ale autofagiei în inimă în timpul ischemiei şi reperfuziei: rolurile protein kinazei activate de AMP şi Beclin 1 în mediarea autofagiei. Circ Res, 100(6), 914-922.

Takagi, H., Matsui, Y., Hirotani, S., et al. (2007). AMPK mediază autofagia în timpul ischemiei miocardice in vivo. Autophagy, 3(4), 405-407.

Lee, P., Sata, M., Lefer, DJ, et al. (2003). Calea Fas este un mediator critic al morţii miocitelor cardiace şi al IM în timpul ischemiei-reperfuziei in vivo. Am J Physiol, 284(2), H456-H463.

Toth, A., Jeffers, JR, Nickson, P., şi colab. (2006). Deleţia ţintită a Puma atenuează moartea cardiomiocitelor şi îmbunătăţeşte funcţia cardiacă în timpul ischemiei-reperfuziei. Am J Physiol, 291(1), H52-H60.

Hochhauser, E., Kivity, S., Offen, D., et al. (2003). Ablaţia Bax protejează împotriva leziunilor miocardice-ischemie-reperfuzie la şoarecii transgenici. Am J Physiol, 284(6), H2351-H2359.

Brocheriou, V., Hagege, AA, Oubenaissa, A., et al. (2000). Îmbunătăţirea funcţională cardiacă de către o transgenă umană Bcl-2 într-un model de şoarece de leziuni de ischemie/reperfuzie. J Gene Med, 2(5), 326-333.

Chen, Z., Chua, CC, Ho, YS, et al. (2001). Supraexprimarea Bcl-2 atenuează apoptoza şi protejează împotriva leziunii miocardice I/R la şoarecii transgenici. Am J Physiol, 280(5), H2313-H2320.

Pyo, JO, Nah, J., Kim, HJ, et al. (2008). Protecţia cardiomiocitelor de moartea celulelor ischemice/hipoxice prin Drbp1 şi pMe2GlyDH la şoarecii transgenici ARC cardio-specifici. J Biol Chem, 283(45), 30707-30714.

Chua, CC, Gao, J., Ho, YS, et al. (2007). Supraexpresia IAP-2 atenuează apoptoza şi protejează împotriva ischemiei miocardice/leziunilor de reperfuzie la şoarecii transgenici. Biochim Biophys Acta, 1773(4), 577-583.

Yaoita, H., Ogawa, K., Maehara, K., et al. (1998). Atenuarea leziunilor de ischemie/reperfuzie la şobolani de către un inhibitor de caspază. Circulation, 97(3), 276-281.

Holly, TA, Drincic, A., Byun, Y., şi colab. (1999). Inhibarea caspazei reduce moartea celulelor miocitelor induse de ischemia miocardică şi reperfuzie in vivo. J Mol Cell Cardiol, 31(9), 1709-1715.

Huang, JQ, Radinovic, S., Rezaiefar, P., et al. (2000). Reducerea in vivo a dimensiunii infarctului miocardic de către un inhibitor de caspază administrat după debutul ischemiei. Eur J Pharmacol, 402(1-2), 139-142.

Yang, W., Guastella, J., Huang, JC, şi colab. (2003). MX1013, un inhibitor dipeptidic al caspazei cu activitate antiapoptotică puternică in vivo. Br J Pharmacol, 140(2), 402-412.

Liu, HR, Gao, E., Hu, A., şi colab. (2005). Rolul Omi/HtrA2 în moartea celulelor apoptotice după ischemie şi reperfuzie miocardică. Circulation, 111(1), 90-96.

Bhuiyan, MS şi Fukunaga, K. (2007). Inhibarea HtrA2/Omi ameliorează disfuncţia cardiacă în urma leziunilor de ischemie/reperfuzie la inima de şobolan in vivo. Eur J Pharmacol, 557(2-3), 168-177.

Hamacher-Brady, A., Brady, NR şi Gottlieb, RA (2006). Îmbunătăţirea macroautofagiei protejează împotriva leziunilor de ischemie/reperfuzie în miocitele cardiace. J Biol Chem, 281(40), 29776-29787.

Kostin, S., Pool, L., Elsasser, A., et al. (2003). Miocitele mor prin mecanisme multiple în inimile umane defectuoase. Circ Res, 92(7), 715-724.

Hein, S., Arnon, E., Kostin, S., şi colab. (2003). Progresia de la hipertrofia compensată la insuficienţă în inima umană supraîncărcată de presiune: deteriorare structurală şi mecanisme compensatorii. Circulation, 107(7), 984-991.

Condorelli, G., Morisco, C., Stassi, G., et al. (1999). Creşterea apoptozei cardiomiocitelor şi modificări ale genelor proapoptotice şi antiapoptotice bax şi bcl-2 în timpul adaptărilor

ventriculare stângi la suprasolicitarea cronică a presiunii la șobolan. Circulation, 99(23), 3071-3078.

Cheng, W., Li, B., Kajstura, J., și colab. (1995). Moartea programată a celulelor miocitelor indusă de întindere. J Clin Invest, 99(5), 2247-2259.

Ding, B., Price, RL, Goldsmith, EC, et al. (2000). Hipertrofia ventriculară stângă la șoarecii cu stenoză aortică ascendentă: anoikis și progresia către eșec precoce. Circulation, 101(24), 2854-2862.

Sadoshima, J., Xu, Y., Slayter, HS, et al. (1993). Eliberarea autocrină a angiotensinei II mediază hipertrofia indusă de întindere a miocitelor cardiace in vitro. Cell, 75(5), 977-984.

Leri, A., Claudio, PP, Li, Q., et al. (1998). Eliberarea mediată de întindere a angiotensinei II induce apoptoza miocitelor prin activarea p53 care îmbunătățește sistemul local renină-angiotensină și scade raportul proteinei Bcl-2-la-Bax în celulă. J Clin Invest, 101(7), 1326-1342.

Hirota, H., Chen, J., Betz, UA, et al. (1999). Pierderea unei căi de supraviețuire a celulelor musculare cardiace gp130 este un eveniment critic în debutul insuficienței cardiace în timpul stresului biomecanic. Cell, 97(2), 189-198.

Francis, GS, Benedict, C., Johnstone, DE, și colab. (1990). Comparația activării neuroendocrine la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă cu și fără insuficiență cardiacă congestivă. Un substudiu al studiilor privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD). Circulation, 82(5), 1724-1729.

Cohn, JN, Levine, TB, Olivari, MT, et al. (1984). Noradrenalina plasmatică ca ghid de prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică. N Engl J Med, 311(13), 819-823.

Engelhardt, S., Hein, L., Wiesmann, F., și colab. (1999). Hipertrofie progresivă și insuficiență cardiacă la șoarecii transgenici cu receptori beta1-adrenergici. Proc Natl Acad Sci USA, 96(12), 7059-7064.

Bisognano, JD, Weinberger, HD, Bohlmeyer, TJ și colab. (2000). Supraexprimarea miocardică a receptorului beta(1)-adrenergic uman la șoarecii transgenici. J Mol Cell Cardiol, 32(5), 817-830.

Mann, DL și Bristow, MR (2005). Mecanisme și modele în insuficiența cardiacă: modelul biomecanic și nu numai. Circulation, 111(21), 2837-2849.

Communal, C., Singh, K., Sawyer, DB, et al. (1999). Efectele opuse ale receptorilor adrenergici beta(1) și beta(2) asupra apoptozei miocitelor cardiace: rolul unei proteine G sensibile la toxină pertussis. Circulation, 100(22), 2210-2212.

Ahmet, I., Krawczyk, M., Heller, P., et al. (2004). Efectele benefice ale manipulării farmacologice cronice a semnalizării subtipului beta-adrenoreceptor în cardiomiopatia ischemică dilatată a rozătoarelor. Circulation, 110(9), 1083-1090.

Zhu, WZ, Wang, SQ, Chakir, K., şi colab. (2003). Legătura stimulării beta1-adrenergice cu moartea apoptotică a celulelor cardiace prin activarea independentă de protein kinaza A a Ca2+/calmodulin kinazei II. J Clin Invest, 111(5), 617-625.

Zhang, T., Maier, LS, Dalton, ND, şi colab. (2003). Izoforma deltaC a CaMKII este activată în hipertrofia cardiacă şi induce cardiomiopatie dilatată şi insuficienţă cardiacă. Circ Res, 92(8), 912-919.

Yang, Y., Zhu, WZ, Joiner, ML, şi colab. (2006). Inhibarea calmodulin kinazei II protejează împotriva apoptozei celulelor miocardice in vivo. Am J Physiol, 291(6), H3065-H3075.

Backs, J., Backs, T., Neef, S., et al. (2009). Izoforma delta a CaM kinazei II este necesară pentru hipertrofia cardiacă patologică şi remodelare după suprasolicitare. Proc Natl Acad Sci USA, 106(7), 2342-2347.

Ling, H., Zhang, T., Pereira, L., şi colab. (2009). Cerinţa pentru kinaza II dependentă de Ca2+/calmodulină în tranziţia de la hipertrofia cardiacă indusă de supraîncărcare de presiune la insuficienţa cardiacă la şoareci. J Clin Invest, 119(5), 1230-1240.

Mann, DL, Deswal, A., Bozkurt, B., et al. (2002). Noi terapii pentru insuficienţa cardiacă cronică. Annu Rev Med, 53, 59-74.

Kajstura, J., Cigola, E., Malhotra, A., et al. (1997). Angiotensina II induce apoptoza miocitelor ventriculare adulte in vitro. J Mol Cell Cardiol, 29(3), 859-870.

De Angelis, N., Fiordaliso, F., Latini, R., et al. (2002). Evaluarea rolului angiotensinei II şi aldosteronului în apoptoza miocitelor ventriculare la şobolanul adult normotensiv. J Mol Cell Cardiol, 34(12), 1655-1665.

Toko, H., Oka, T., Zou, Y., şi colab. (2002). Receptorul angiotensinei II de tip 1a mediază cardiomiopatia indusă de doxorubicină. Hypertens Res, 25(4), 597-603.

Fiordaliso, F., Li, B., Latini, R., et al. (2000). Moartea miocitelor în diabetul indus de streptozotocină la şobolani este dependentă de angiotensină II. Lab Invest, 80(4), 513-527.

Takeda, M., Tatsumi, T., Matsunaga, S., et al. (2007). Spironolactona modulează expresiile receptorului mineralocorticoid cardiac şi 11beta-hidroxisteroid dehidrogenază 2 şi previne remodelarea ventriculară în inimile de şobolan post-infarct. Hypertens Res, 30(5), 427-437.

Yussman, MG, Toyokawa, T., Odley, A., et al. (2002). Proteina de moarte mitocondrială Nix este indusă în hipertrofia cardiacă şi declanşează cardiomiopatia apoptotică. Nat Med, 8(7), 725-730.

Kajstura, J., Bolli, R., Sonnenblick, EH, et al. (2006). Cauza morţii: sinucidere. J Mol Cell Cardiol, 40(4), 425-437.

Izumiya, Y., Kim, S., Izumi, Y., şi colab. (2003). Kinaza 1 de reglare a semnalului apoptozei joacă un rol esenţial în hipertrofia şi remodelarea cardiacă induse de angiotensină II. Circ Res, 93(9), 874-883.

Vasan, RS, Sullivan, LM, Roubenoff, R., et al. (2003). Markeri inflamatori şi risc de insuficienţă cardiacă la subiecţii vârstnici fără infarct miocardic anterior: Studiul Framingham Heart. Circulation, 107(11), 1486-1491.

Krown, KA, Page, MT, Nguyen, C., şi colab. (1996). Factor de necroză tumorală apoptoză alfa-indusă în miocitele cardiace. Implicarea cascadei de semnalizare a sfingolipidelor în moartea celulelor cardiace. J Clin Invest, 98(12), 2854-2865.

Ing, DJ, Zang, J., Dzau, VJ, et al. (1999). Modularea apoptozei miocitelor cardiace indusă de citokine de către oxid nitric, Bak şi Bcl-x. Circ Res, 84(1), 21-33.

Haudek, SB, Taffet, GE, Schneider, MD, şi colab. (2007). TNF provoacă apoptoza cardiomiocitelor şi remodelarea cardiacă prin activarea căilor multiple de moarte celulară. J Clin Invest, 117(9), 2692-2701.

Higuchi, Y., McTiernan, CF, Frye, CB, et al. (2004). Receptorii 1 şi 2 ale factorului de necroză tumorală reglează în mod diferenţial supravieţuirea, disfuncţia cardiacă şi remodelarea la şoarecii transgenici cu cardiomiopatie indusă de factorul de necroză tumorală alfa. Circulation, 109(15), 1892-1897.

Hamid, T., Gu, Y., Ortines, RV, şi colab. (2009). Răspunsuri de remodelare divergente legate de receptorul factorului de necroză tumorală în insuficienţa cardiacă: rolul factorului nuclear-kappaB şi activarea inflamatorie. Circulation, 119(10), 1386-1397.

Kurrelmeyer, KM, Michael, LH, Baumgarten, G., şi colab. (2000). Factorul de necroză tumorală endogenă protejează miocitul cardiac adult împotriva apoptozei induse de ischemie într-un model murin de infarct miocardic acut. Proc Natl Acad Sci USA, 97(10), 5456-5461.

Mann, DL, McMurray, JJ, Packer, M., şi colab. (2004). Terapia ţintită cu anticitokine la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept (RENEWAL). Circulation, 109(13), 1594-1602.

Chung, ES, Packer, M., Lo, KH, et al. (2003). Studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu infliximab, un anticorp monoclonal himeric împotriva factorului de necroză tumorală alfa, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă: rezultatele studiului terapiei anti-TNF împotriva insuficienţei cardiace congestive (ATTACH). Circulation, 107(25), 3133-3140.

Guerra, S., Leri, A., Wang, X., şi colab. (1999). Moartea miocitelor în inima umană în deficienţă depinde de sex. Circ Res, 85(9), 856-866.

Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F., et al. (1997). Apoptoza în inima umană în deficienţă. N Engl J Med, 336(16), 1131-1141.

Saraste, A., Pulkki, K., Kallajoki, M., et al. (1999). Apoptoza cardiomiocitelor şi progresia insuficienţei cardiace până la transplant. Eur J Clin Invest, 29(5), 380-386.

Wencker, D., Chandra, M., Nguyen, K., et al. (2003). Un rol mecanic al apoptozei miocitelor cardiace în insuficienţa cardiacă. J Clin Invest, 111(10), 1497-1504.

D'Angelo, DD, Sakata, Y., Lorenz, JN, et al. (1997). Supraexpresia transgenică Galphaq induce insuficienţă contractilă cardiacă la şoareci. Proc Natl Acad Sci USA, 94(15), 8121-8126.

Adams, JW, Sakata, Y., Davis, MG şi colab. (1998). Semnalizare Galphaq îmbunătăţită: o cale comună mediază hipertrofia cardiacă şi insuficienţa cardiacă apoptotică. Proc Natl Acad Sci USA, 95(17), 10140-10145.

Hayakawa, Y., Chandra, M., Miao, W., et al. (2003). Inhibarea apoptozei miocitelor cardiace îmbunătăţeşte funcţia cardiacă şi elimină mortalitatea în cardiomiopatia peripartum a şoarecilor transgenici Galpha(q). Circulation, 108(24), 3036-3041.

Diwan, A., Krenz, M., Syed, FM, et al. (2007). Inhibarea apoptozei cardiomiocitelor ischemice prin ablaţia ţintită a Bnip3 limitează remodelarea postinfarct la şoareci. J Clin Invest, 117(10), 2825-2833.

Chatterjee, S., Stewart, AS, Bish, LT, et al. (2002). Transferul genic viral al factorului anti-apoptotic Bcl-2 protejează împotriva insuficienţei cardiace cronice postischemice. Circulaţie, 106(12 suppl. 1), 1212-1217.

Knaapen, MW, Davies, MJ, De Bie, M., et al. (2001). Moartea celulară apoptotică versus moartea autofagică în insuficienţa cardiacă. Cardiovasc Res, 51(2), 304-312.

Nakai, A., Yamaguchi, O., Takeda, T., et al. (2007). Rolul autofagiei în cardiomiocite în stare bazală şi ca răspuns la stresul hemodinamic. Nat Med, 13(5), 619-624.

Zhu, H., Tannous, P., Johnstone, JL, şi colab. (2007). Autofagia cardiacă este un răspuns dezadaptativ la stresul hemodinamic. J Clin Invest, 117(7), 1782-1793.

Tannous, P., Zhu, H., Johnstone, JL, şi colab. (2008). Autofagia este un răspuns adaptativ în cardiomiopatia legată de desmină. Proc Natl Acad Sci USA, 105(28), 9745-9750.

Ellis, RE, Yuan, JY şi Horvitz, HR (1991). Mecanisme şi funcţii ale morţii celulare. Annu Rev Cell Biol, 7, 663-698.

Shaham, S., & Horvitz, HR (1996). Dezvoltarea neuronilor Caenorhabditis elegans poate conține atât activități de protecție împotriva morții celulelor, cât și activități ucigașe. Genes Dev, 10(5), 578-591.

CAPITOLUL 7

# Baza energetică a insuficienței cardiace

Joanne S. Ingwall

Demonstrat de cercetătorii care folosesc multe instrumente diferite care studiază miocardul uman și o mare varietate de modele animale de insuficiență cardiacă, se știe acum că o caracteristică a inimii care defectează este pierderea progresivă a ATP. Având în vedere că cerința de ATP pentru toate procesele metabolice și pentru viabilitatea celulară este absolută, biochimia ATP este acum un obiectiv major al cercetării în metabolismul cardiac. Întrebările care se pun acum sunt: ce mecanisme explică scăderea [ATP], care sunt consecințele scăderii [ATP], metabolismul poate fi manipulat pentru a restabili o aprovizionare normală de ATP și creșterea aprovizionării cu energie are consecințe fiziologice (adică, duce la îmbunătățirea performanței contractile în inima care defectează)? Aici, abordăm fiecare dintre aceste întrebări din două puncte de vedere: folosind ceea ce știm despre biochimia de bază a ATP și ceea ce învățăm din noile analize ale inimii umane și ale modelelor animale de insuficiență cardiacă. Demonstrând un interes reînnoit pentru acest subiect, au fost publicate multe recenzii în ultimii ani relevante pentru energia inimii.1-23.

ENERGETICA INIMII NORMALE disponibilitatea substraturilor și inhibitorilor reacțiilor enzimatice specifice, precum și prin modificarea chimică a proteinelor reglatoare. Astfel, în timpul creșterilor acute ale muncii în miocardul normal, suma ratelor crescute de sinteza ATP de către mitocondrii, prin glicoliză și glicogenoliza și prin reacțiile fosfotransferazei se potrivește cu creșterea ratei totale de utilizare a ATP. Creșterea ratelor glicolizei și fosfotransferazei nu se datorează unei limitări nici a aportului de O2, nici datorită capacității inadecvate a mitocondriilor de a sprijini oxidarea substratului. Mai degrabă, aceste căi biochimice sunt concepute pentru a mobiliza rapid substraturi cum ar fi glicogenul pentru a influența mai multă glucoză, pentru a utiliza fosfocreatina (PCr) pentru a susține cererile acute de ATP ridicat și pentru a salva ADP prin CK și AK pentru a reumple ATP. Metabolismul este conceput astfel încât, în timpul cererii crescute de ATP, inhibarea glicolizei de către senzorii metabolici care cuplează utilizarea ridicată a FA cu consumul scăzut de glucoză este parțial atenuată.

Căile de sinteză a ATP nu numai că funcţionează pentru a furniza cantităţi mari de ATP necesare pentru variaţiile de la bătaie la bătaie în activitatea cardiacă, dar funcţionează şi pentru a menţine un raport ridicat de [ATP] faţă de produsele hidrolizei ATP [ADP] şi [Pi] pe aceeaşi scară de timp. Raportul, [ATP][ADP][Pi], cunoscut sub numele de potenţial de fosforilare, determină energia liberă disponibilă din hidroliza ATP, | AG~atp | care este folosit pentru a conduce reacţii care necesită ATP. Fără energia furnizată din hidroliza ATP-ului, capetele de miozină nu s-ar mişca, ionii nu s-ar putea mişca împotriva gradienţilor lor de concentraţie şi majoritatea reacţiilor biologice pur şi simplu nu s-ar derula. Hidroliza ATP oferă forţa chimică motrice pentru reacţiile nefavorabile necesare pentru excitaţie, contracţie şi funcţionarea de bază a miocitelor. Menţinerea unei forţe motrice chimice ridicate pentru a susţine reacţiile ATPazei în timpul variaţiilor producţiei de lucru este atât de importantă încât inima are mai multe sisteme de rezervă de energie, şi anume CK şi AK, care funcţionează pentru a minimiza fluctuaţiile mari ale forţei motrice chimice.

Sinteza ATP în mitocondrii

Inima obţine până la 90% din energia sa din oxidarea combustibililor pe bază de carbon din mitocondrii. Capacitatea de fosforilare oxidativă (OXPHOS) în inimă este foarte mare; fracţiunea din

cardiomiocitul mamifer adult ocupat de mitocondrii este de aproximativ 0,35. Capacitatea mare şi ratele ridicate de rotaţie sunt ilustrate în experimente care măsoară simultan indici de muncă şi O2 consumat (MVO2). De exemplu, într-o inimă de animal mic, relaţia dintre muncă şi MVO2 este liniară într-un interval de cinci ori.24 [ATP] a rămas constantă, arătând că ratele de sinteză a ATP prin reacţiile dependente de O2 se potriveau cu ratele de utilizare a ATP.

Figura 7-2 prezintă etapele majore pentru oxidarea FA şi piruvatul (obţinut prin glicoliză) în mitocondrii (vezi Capitolul 20). OXPHOS este procesul prin care se formează ATP pe măsură ce electronii sunt transferaţi de la NADH sau FADH2 fabricaţi în ciclul acidului tricarboxilic (TCA) la O2 molecular de către o serie de purtători de electroni. Acesta este motivul pentru care MVO2 este o măsură bună a ratei de sinteză a ATP. Cantitatea de ATP produsă din FAO este mult mai mare decât randamentul din oxidarea glucozei, deoarece FA furnizează multe molecule de acetil-CoA (1 acetil-CoA pentru fiecare unitate cu 2 atomi de carbon din lanţul FA), în timp ce acelaşi număr de molecule de glucoză dă doar două molecule de acetil-CoA. Deşi eficienţa producţiei de ATP din oxidarea pe mol de O2 redus este puţin mai mare pentru glucoză (P:O ~3,05 pentru glucoză faţă de <2,9 pentru acizi graşi), pe o bază molară, cantitatea de ATP produsă din FAO este de multe ori mai mare decât pentru oxidarea glucozei. De exemplu, pentru un număr echivalent de moli, 129 de ATP sunt obţinute din oxidarea palmitatului faţă de 38 de ATP din oxidarea glucozei. FA sunt combustibilul predominant pentru producerea de energie în inimile adulte, în timp ce glucoza şi lactatul sunt sursele majore de carbon pentru inimile fetale şi neonatale şi atunci când O2 este limitativ, ca în miocardul ischemic.

Respiraţia mitocondrială este controlată de disponibilitatea ADP, Pi, NADH, H+, Ca2+ şi O2. Informaţii relativ noi care susţin rolul Ca2+ în reglarea ratelor de respiraţie sugerează că Ca2+ este cel mai probabil candidat pentru controlul rapid al respiraţiei.14 Care metabolit sau ion de semnalizare este regulatorul principal care furnizează ATP pentru a satisface cererea la un moment dat este probabil să depindă de sarcina de lucru a inimii, de tipul şi cantitatea de combustibili pe bază de carbon disponibili şi de amploarea reprogramarii moleculare disponibile. Existenţa unor regulatori multipli minimizează fluctuaţiile [ATP] şi menţine un potenţial ridicat de fosforilare în citosol. Importanţa cuplării eficiente a sintezei ATP şi a reacţiilor de utilizare de către aceiaşi regulatori metabolici şi ionici pentru contracţia normală nu poate fi subliniată prea mult.

Sinteza ATP prin glicoliză

În inima normală, cantitatea de ATP produsă prin glicoliză este o mică parte din cantitatea obţinută ca urmare a oxidării glucozei: 2 faţă de 38 de ATP. Cu toate acestea, glucoza şi glicogenul sunt surse importante de ATP în timpul tranziţiilor rapide la muncă crescută sau în alte nepotriviri acute între cererea şi oferta de ATP. Figura 7-3 prezintă etapele majore în metabolismul glucozei.

Sinteza ATP prin reacţii de fosfotransfer

Reacţiile fosforil transferazei primare în muşchi sunt catalizate de CK şi AK. Ambele enzime sunt foarte abundente în celulele musculare şi există ca familii de izoenzime care se modifică în dezvoltare şi în stări de boală. Asocierea fizică a CK şi AK cu proteinele producătoare de energie şi care utilizează energie oferă baza pentru proprietăţile de transfer de energie sau de releu atribuite acestor enzime. Aceste complexe fizice creează, de asemenea, micromedii prin care grupările fosforil pot fi furnizate ATPazelor fără schimb cu pool-uri citosolice în vrac, îmbunătăţind eficienţa furnizării de ATP.3-9-25

În condiţiile în care cererea de ATP depăşeşte aportul de ATP, cum ar fi defecţiunea acută a pompei în ischemie şi în condiţii acute şi cronice de stres ridicat de perete, utilizarea PCr prin reacţia CK (PCr + ADP + H+ «Cr + ATP) este o modalitate prin care inima menţine [ATP] ridicat şi scăzut [ADP]. Astfel, reacţia CK are două funcţii principale: să furnizeze ATP rapid (~10 ori mai rapid decât resinteza ATP de către mitocondrii) şi să maximizeze forţa chimică motrice pentru reacţiile ATPazei. Cele mai multe (dar nu toate) rapoartele de stări de lucru ridicate atât în muşchii cardiaci, cât şi în cei scheletici ai animalelor mari şi mici raportează scăderi ale [PCr] şi creşteri concomitente ale [ADP] şi [Pi].24.2®.27 AK funcţionează, de asemenea, pentru a menţine niveluri ridicate de ATP prin transferul grupărilor fosforil printre nucleotidele adeninei «ATP: + 2ADP. Pentru a şti dacă reacţiile care necesită ATP pot fi limitate din cauza unei forţe motrice chimice insuficiente, trebuie să cunoaştem [ADP] şi [Pi] împreună cu [ATP]. Concentraţiile citosolice de [ATP], [ADP] şi [Pi] în ţesutul ventricular normal sunt de aproximativ 10 mM, mai puţin de 50 gM şi, respectiv, mai puţin de 1 mM. Figura 7-4 ilustrează cuplarea reacţiei CK la miozin ATPază pentru a furniza ATP şi, folosind concentraţiile metaboliţilor calculate din experimentele de spectroscopie 31P RMN, arată cum variaţiile [ATP], [ADP] şi [Pi] cauzate de provocarea acută inotropă

modifică valoarea AG~atp. În acest exemplu, valoarea AG~atp sa schimbat cu aproximativ 4 kJ/mol. Aceasta este o fracțiune mare, 4/7, din intervalul AG~atp observat pentru inima care bătăe bine oxigenată: -54 până la -61 kJ/mol. Consultaţi Ingwall28 pentru mai multe discuţii.

ATP ŞI INIMA DEFUSĂ

Capacitatea maşinilor metabolice de a utiliza o varietate de combustibili pentru sinteza ATP asigură că oferta de ATP se potriveşte cu cererea de ATP şi că forţa chimică motrice pentru reacţiile care necesită ATP rămâne ridicată pe o bază de bătăi la bătăi. Acum ştim că integrarea reacţiilor de sinteză şi utilizare a ATP se modifică în miocardul hipertrofiat şi în deficienţă. Maşinile celulare concepute pentru a face şi utiliza remodelări ATP

ADP

+

CO2 Pi

ATP

Acizi graşi

piruvat

**Acil gras CoA JO**

R-CH2-CH2-CH2-C - Acil gras CoA SCoA

piruvat

-acizi graşi
\

Acetil CoA

Membrana interioara

Membrana exterioara

O

CO2

Citric

acid

ciclu

2H2O

O2

ADP H

+

Pi

NADH

O2

CH 7

NADH

COOH

NAD

**ch2**

COOH

CH3C-S-COA
Acetil-CoA

COOH

COOH

CO

**ch2 Citrat**

HO-C-COOH

COOH

**ch2**

COOH

HO-CH

*Malate*

**ch2**

1 COOH

**ch2**

HC-COOH

HO-CH ISOCitrat

COOH

NAD

H2O

COOH

CO2-<^

COOH

NADH

o

eu

*n*

tu

3 ?

E"

COOH

COOH

**ch2**

FADH2 FAD ch2

COOH

*succinat*

**Os-cCa^®**

**ch2**

**ch2**

COOH

GTP Succinil-CoA

**ch2**

ch2 „

**C_o a-cetoglutarat**

COOH

NAD

NADH

**FIGURA 7-2 A, Strategia generală pentru producerea de ATP în mitocondrii. B, Procesarea acizilor graşi prin Ş-oxidare pentru a forma acetil-CoA; C, ciclul TCA folosind acetil-CoA pentru a produce molecule necesare în lanţul de transport de electroni.**

Există şase etape de bază în calea prin care combustibilii sunt transformaţi în molecule care cuplează eficient sinteza ATP cu reducerea O2. Modificările cunoscute ale miocardului defect sunt scrise cu caractere cursive.

Primul pas este transportul acizilor graşi (FA) de diferite lungimi sau piruvatul în matricea mitocondrială (A). Carnitin palmitoil transferaza-I purtător de FA cu lanţ lung este scăzut.

Odată ajunse în matrice, aceste substraturi sunt transformate în acetil-CoA pentru a alimenta ciclul acidului citric. Piruvatul este transformat în acetil-CoA de către piruvat dehidrogenază; acizii graşi sunt transformaţi în acetil-CoA prin Ş-oxidare (B). O fracţie mai mică de PDH există în formă activă.

***Ciclul acidului citric (TCA): Fiecare acetil-CoA care intră în ciclul acidului citric dă 1 GTP, 1 FADH2 şi 3 NADH; fiecare GTP, FADH2 şi NADH furnizează în cele din urmă 1, 2 sau, respectiv, 3 ATP. Fluxul ciclului TCA se potriveşte cu puterea de lucru a inimii. Activitatea citrat-sintazei este aproape de normal, ceea ce sugerează că fluxul, nu cantitatea, este mai scăzut în inima în deficienţă.***

FADH2 şi NADH sunt utilizate în lanţul de transport de electroni. NADH şi FADH2 sunt moleculele intermediare obligatorii care transferă electroni la O2. Transferul de electroni este condus energetic de disiparea unui gradient de protoni de-a lungul membranei mitocondriale interioare. Numărul de transcripte de gene codificate mitocondrial şi nuclear pentru proteinele lanţului respirator scade.

Fluxul de electroni furnizează energia necesară fosforilării ADP pentru a forma ATP prin intermediul F1, F0-ATPaza. Atât activitatea cât şi nivelul ARNm scad.

ATP mitocondrial este apoi schimbat cu ADP citosol prin intermediul transportorului de adenin nucleotide (ANT). Izoenzima ANT1 cade în inimile care suferă. Modelul deplasărilor izoenzimelor ANT este specific cardiomiopatiei. (Redesenat cu permisiunea de la Ingwall JS. (2002). ATP and the heart. Boston: Kluwer Academic, Norwel, MA.)28

(Figura 7-5). Remodelarea nu este aleatorie, ci este controlată de senzori de energie care produc modificări în starea de fosforilare (şi multe alte modificări chimice) a multor proteine care conduc la conservarea pe termen scurt a ATP şi prin activarea factorilor de transcripţie care controlează coordonat remodelarea pe termen lung a sintezei ATP şi

utilizarea căilor. Există un consens că în hipertrofia compensată, pe lângă o capacitate scăzută de mult recunoscută pentru reacţiile fosfotransferazei29-31, consumul de glucoză creşte, în timp ce FAO fie rămâne la fel32-33, fie scade.34 În hipertrofia necompensată, FAO este scăzută; creşterile absorbţiei şi utilizării glucozei nu sunt suficiente pentru a compensa scăderile generale ale aportului de ATP.17-35-36

Aici începem prin a descrie modificarea [ATP] şi mecanismele proximale pentru pierderea [ATP] şi apoi descriem cum şi de ce căile de sinteză a ATP se schimbă în inima în deficienţă. Vom face apoi acelaşi lucru pentru Cr. Atât pentru ATP, cât şi pentru Cr, vom discuta consecinţele fiziologice ale acestor modificări şi încercările de a manipula metabolismul pentru a salva miocardul defect. Încheiem cu un scurt comentariu cu privire la implicaţiile clinice şi direcţiile viitoare ale cercetării în acest domeniu emergent. Spaţiul nu permite discutarea nici asupra energetică a reacţiilor de utilizare a ATP în inima în deficienţă, nici asupra energetică a inimii diabetice; unele dintre acestea au fost prezentate în prima ediţie a acestei monografii.

CH 7

Glicogen

ATP ADP Glucoză 1-P

Glucoză -« ►Glucoză

Transport

*Hexokinaza*

Glucoză 6-P

i Intrarea de glicoză I

*Membrana celulară* ~~~

*Calea pentozei-P*

/

Glicoliza glucozei

Alanina

Alanina

lactat

Fructoza 6-P

ATP

*Fosfofructokinaza .  aDP*

Fructoza 1,6-P

Gliceraldehidă 3-P Gliceraldehidă A-^NAD 3-P Dehidrogenază £—>-NADH 1,3-difosfoglicerat I^ADP y>-atp

3-fosfoglicerat

2-fosfoglicerat

a-Kg Glu

*AAT*

Lactat* LDH

Piruvat de fosfenol

.--■ADP

?''^ATP

piruvat

NAD NADH

**FIGURA 7-3 A, Calea generală pentru glicoliză. B, Detalii despre calea glicolitică.**

Strategia generală a glicolizei este:

Pasul 1: transportaţi glucoza în celulă. Creşterea LVH/eşec.

Pasul 2: adăugaţi grupări fosforil la glucoză.

Pasul 3: convertiţi metaboliţii fosforilaţi în compuşi cu capacitate mare de transfer al fosforilului.

Pasul 4: cuplaţi metabolismul acestor compuşi cu formarea de ATP. Creşterea LVH/eşec.

Reacţia generală de descompunere a glucozei la piruvat este:

glucoză + 2 NAD+ + 2 Pi + 2 ADP — 2 piruvat + 2 NADH + 2 H+ + 2 ATP + 2 H2O. Prin glicoliză se produc două ATP pentru fiecare glucoză transportată în celulă care intră direct în glicoliză. Dacă glucoza este stocată temporar sub formă de glicogen, randamentul este de 3 ATP. Dacă piruvatul obţinut din glucoză intră în mitocondrie şi este oxidat, randamentul total este de 38 ATP pe mol de glucoză. (Redesenat cu permisiunea de la Ingwall JS. (2002). ATP and the heart. Boston: Kluwer Academic, Norwell, MA.)28

ATP cade progresiv în inima în deficienţă

În miocardul uman cu insuficienţă severă şi în inimile modelelor animale de insuficienţă severă, [ATP] este cu aproximativ 30% mai mică decât în miocardul normal (Tabelul 7-1). Este important că scăderea [ATP] are loc atât în miocardul ventricularului stâng cât şi al celui drept, la specii foarte diferite şi din cauza unei varietăţi de cauze. Subliniind universalitatea acestui criteriu final pentru miocardul defectuos grav cauzat de cererile foarte diferite de ATP, s-a demonstrat chiar o scădere a [ATP] în inimile păsărilor selectate pentru creştere ultrarapidă. Cerinţele energetice pentru sinteza macromoleculară excepţional de rapidă necesare pentru a susţine creşterea ultrarapidă au dus la insuficienţă cardiacă şi la o scădere a nivelului miocardic [ATP].37

Rata pierderii ATP este progresivă.38 Într-un studiu longitudinal al insuficienţei cardiace folosind modelul de insuficienţă cardiacă canină indusă de stimulare, rata de cădere a fost de aproximativ 0,12 nmol/mg proteină pe zi sau 0,35% din totalul de ATP pe zi. Astfel, efectuarea unei măsurători fiabile cantitativ pentru scăderea ATP este posibilă numai în caz de eşec sever, explicând rezultatele aparent contradictorii din literatura de specialitate pe acest punct.

Mecanismul proximal

Mecanismul proximal care explică pierderea de ATP este pierderea pool-ului de nucleotide de adenină. Calea principală pentru degradarea ATP este ATP-ADP-AMP-adenozină-inozină-hipoxantina. Metaboliţii fosforilaţi nu traversează uşor peretele celular, dar nucleozidele şi bazele difuzează uşor în spaţiul extracelular în jos pe gradienţii lor de concentraţie. Nucleozidele şi bazele nu se acumulează în miocardul hipertrofiat sau în deficienţă (fluxul sanguin nu este limitativ), iar scăderea sumei [ATP+ADP+AMP] este paralelă cu scăderea [ATP].38 Activarea 5'-nucleotidazei (5'-NT) citosolică dependentă de AMP, care transformă [AMP] într-o scădere a [AMP], este suficientă pentru a explica scăderea [AMP] în eşec. inima. În miocardul normal, pierderea mică de purină care apare constant este egalată cu sinteza de novo a purinei din glicină, glutamina, aspartat şi formiat la o viteză de aproximativ 1,5 nM/sec.39 Pentru a pune acest lucru în perspectivă, sinteza de novo a purinei este de aproximativ 106 ori mai lentă decât sinteza ATPOS din OXPHOS. Experimentele care determină dacă viteza de sinteză a purinelor de novo se modifică în miocardul defect.

Nu se ştie ce împiedică [ATP] şi pool-ul total de nucleotide de adenină (TAN) să scadă la valori mai mici de aproximativ 70% din normal. Un raport recent care descrie un model matematic de energetică cardiacă care a recapitulat cu succes scăderea cantitativă a [ATP] şi [TAN] în inima în deficienţă sugerează că aceasta este o proprietate emergentă sau intrinsecă a metabolismului cardiac şi s-a referit la această valoare ca un punct critic de cotitură dincolo de care inima ar fi grav compromisă40. miocard care prezintă [ATP] şi [TAN] susţinut pentru ischemie moderată (TAN ~73%

***Utilizarea ATP ATP 7> ATP + Pi***

***CK***

***Realimentare cu ATP PCr + ADP <="=> Cr + ATP***

***Sumă***

**PCr Cr + Pi**

CH 7

**FIGURA 7-4 Curs intensiv de energie. Cuplarea reacţiilor CK şi ATPazei furnizează forţa motrice chimică, AG~atp, necesară pentru a conduce reacţiile ATPazei. Forţa**

**motrice chimică se modifică ca răspuns la muncă. |AG~atp I este calculată din valoarea constantă pentru hidroliza ATP în condiţii standard, AGo~atp, corectată pentru concentraţiile reale de ATP, ADP şi Pi în citosol. Singurii termeni din această ecuaţie care se pot schimba sunt concentraţiile reactanţilor din termenul In. Pentru a schimba AG~atp chiar şi cu 4 kJ/mol, aşa cum se arată aici, trebuie să existe schimbări mari în concentraţiile de ATP, ADP şi/sau Pi. Instrumentele biochimice clasice folosite pentru a analiza extracte chiar şi de ţesut congelat cu atenţie nu pot oferi măsuri precise ale [ADP] şi [Pi]. De exemplu, estimările pentru [ADP] din extractele de ţesut sunt în intervalul 1 până la 2 mM, în timp ce dimensiunea pool-ului de ADP activ metabolic este de 10 până la 50 gM (adică, cu aproximativ două ordine de mărime mai mică. [Pi] este, de asemenea, supraestimat, de până la zece ori. Acum este posibil să se măsoare [ATP] şi [Pi] şi să se obţină un echilibru de echilibru pentru [ACK] prezentat) folosind spectroscopie 31P RMN pentru inimile umane şi inimile modelelor animale de insuficienţă cardiacă.**

[ATP]

[ATP] [Pi]

= potențialul de fosforilare unde [ADP] =

AG~atp = AG ~atp - Rt/n

**Linia de bază**

PCr

ppm

[ATP] 10 mM

Ar' — AO0 DT/n —- - — AO0 DT/n

AG_atp = AG HUn [ADP][Pi] = AG RT/n [ADP] 2,6 mM

[ADP] =

[PCr] [ATP]
keq [H+] [CR1]

18 mM X 10 mM

keq [H+] 4,7 mM

= 0,021 mM

[PCr][ATP]

Keq [H+][Crf]

[ATP]
[ADP][Pi]

**Volumul mare de muncă**

50 -5 -10 -15

= AG° - RT/n

10 mM

[ADP] 5,3 mM

13,9 mM X 10 mM

keq [H+] 8,8 mM

= 0,047 mM

**Baza energetică a insuficienței cardiace**

= -30,5 kJ/mol - RT/n 183.000

= -30,5 kJ/mol - 31,3 kJ/mol

= -30,5 kJ/mol - RT/n 40.000

= -30,5 kJ/mol - 27,3 kJ/mol

AG_atp = =01 8 Bd/moB AG_atp = =57,8 d/mol

**FIGURA 7-5 Rezumatul modificărilor majore în reglarea metabolică în inima în deficienţă. Inima normală (stânga) utilizează în principal acizi graşi pentru sinteza adenozin trifosfat (ATP) şi, prin integrarea căilor de sinteza ATP şi de utilizare a ATP, menţine concentraţiile de [ATP] şi fosfocreatină ([PCr]) la aproximativ 10 şi, respectiv, 20 mM. În inima cu insuficienţă gravă (dreapta), oxidarea grăsimilor scade în timp ce consumul de glucoză (şi probabil şi lactatul) creşte. Capacitatea reacţiei fosfotransferazei catalizată de creatinkinaza scade. Rezultatul net este mai scăzut [ATP] şi [PCr]. ADP, adenozin difosfat; Cr, creatina; Pi, fosfat anorganic.**

ADP + PCr**ATP + Cr

ADP + PCr**ATP + Cr

*LV, cu excepţia cazului în care este indicat. LVH, hipertrofie ventriculară stângă; RVH, hipertrofie ventriculară dreaptă; IC, insuficienta cardiaca; DCM, cardiomiopatie dilatată.

tpmol/g greutate uscată

*pg/mg ţesut

de normal la 30 minute şi 59% la 5 ore) dar nu ischemie severă (TAN ~66% din normal la 30 de minute scăzând la 14% la 5 ore).41 Asemănarea în punctele de vârf atât pentru ischemia severă, cât şi pentru inima severă susţine ideea că aceasta este o proprietate emergentă sau intrinsecă a metabolismului cardiac.

Mecanismele pe termen lung

Metabolismul se remodelează în miocardul hipertrofiat şi eşuat: amestecul de substraturi oxidabile transportate de-a lungul sarcolemei se modifică, proteinele sunt modificate ducând la (in)activarea lor pe termen scurt şi sunt traduse noi transcrieri de ARNm realizate ca răspuns la activarea anumitor factori de transcripţie. Identificarea mecanismelor care stau la baza controlului coordonat al proteinelor care cuprind căi metabolice întregi în miocardul normal şi eşuat este un obiectiv major al cercetării în acest domeniu astăzi. Important este că proteinele individuale care există ca familii de izoenzime sunt, de asemenea, supuse remodelării. Unele dintre aceste comutatoare de izoenzime (care sunt rareori sau vreodată complete) au contribuţii majore la noul fenotip. De exemplu, modificarea izoenzimelor lactat dehidrogenazei din miocardul hipertrofiat face ca inima să metabolizeze mai mult lactatul.42 Scăderea izoenzimelor MM-CK şi CK mitocondrială sarcomerică (sMtCK) scad transferul de fosforil la locurile specifice în care izoenzimele CK se colocaliză cu reacţiile specifice utilizând ATP şi reactivează ATP43. „switch” în izoenzimele lanţului greu de miozină (MyHC) modifică activitatea intrinsecă a miozinei ATPazei, care determină forţa maximă şi viteza de contracţie a inimii.44 Modificările izoenzimelor de titin contribuie la o rigiditate mai mare a inimii în deficienţă.45

Se pare că există un acord universal în studierea modelelor animale şi a pacienţilor cu hipertrofie şi insuficienţă cardiacă că rata de absorbţie a glucozei şi glicoliza cresc (vezi capitolul 20).46-52 Creşterea aportului de glucoză şi utilizarea în stabilirea cererii cronice de ATP este importantă deoarece glicoliza crescută ar putea compensa cel puţin parţial scăderea sintezei ATP prin alte căi. Deoarece mai multe studii experimentale ale hipertrofiei compensate au observat creşterea glicolizei fără modificarea utilizării FA32-53, pare probabil ca scăderea FAO să apară mai târziu în evoluţia hipertrofiei necompensate (vezi discuţia ulterioară).

Creşterea absorbţiei de glucoză se explică prin creşterea expresiei a transportorului bazal de glucoză independent de insulină GLUT1; expresia transportorului dominant de glucoză reglat de insulină GLUT4 este scăzută sau rămâne aceeaşi.

Un mecanism care explică absorbţia şi utilizarea crescută a glucozei în miocardul hipertrofiat este declanşat, cel puţin parţial, de cererea pentru mai mult ATP (Figura 7-6). În hipertrofia cronică de supraîncărcare a presiunii la şobolan, scăderea [PCr] fără o scădere concomitentă a [Cr] total duce la creşteri ale [ADP], [AMP] şi [Pi]. Creşterea [AMP] activează senzorul „low-on-combustibil" protein kinaza activată de AMP (AMPK).46,54 Consecinţele activării AMPK sunt activarea proteinelor în căile de sinteză a ATP (creşterea ATP) şi scăderea activităţii proteinelor în căile consumatoare de ATP (conservarea ATP). Printre acestea se numără GLUT1 şi fosfofructokinaza-2 (PFK-2), care conduc la producerea de fructoză-2,6-Pi2, un activator alosteric puternic al proteinei limitatoare de viteză pentru glicoliză, PFK (vezi figurile 7-4 şi 7-6). În acest model de hipertrofie cardiacă compensată, atât [AMP] citosolic, cât şi fructoza-2,6-Pi2 au crescut de aproximativ zece ori, suficient pentru a explica creşterea de aproximativ trei ori a ratei de absorbţie a glucozei şi creşterea de aproximativ două ori a ratei glicolizei pentru aceeaşi cantitate de O2 consumată. mai multe mecanisme de coordonare: creşterea transportului de glucoză (prin creşterea aportului de substrat) şi activarea PFK (prin creşterea utilizării), atât prin procese dependente de AMPK, cât şi prin controlul clasic al substratului.

Cu excepţia cazului în care AMPK poate fi activat prin mecanisme independente de AMP,46 totuşi, pare puţin probabil ca AMPK să rămână activat în miocardul eşuat din două motive. În primul rând, [AMP] citosolic scade în miocardul cu defecţiune severă (vezi Tabelul 7-1). În al doilea rând, se ştie că activarea AMPK stimulează translocarea transportatorilor FA la sarcolemă şi promovează utilizarea FA pentru sinteza ATP; cu toate acestea, absorbţia şi oxidarea FA s-au dovedit a fi scăzute, nu crescute, într-o varietate de modele experimentale de insuficienţă a miocardului şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (vezi discuţia ulterioară). Se pare că un mecanism dependent de AMPK ar putea funcţiona doar atâta timp cât există [AMP] crescut.

Reglarea pe termen lung a glicolizei în miocardul hipertrofiat şi în deficienţă este sub control transcripţional (vezi discuţia ulterioară).

Scăderea rezervei metabolice prin glicoliză

Spre deosebire de inimile de control, absorbţia de glucoză şi ratele glicolitice măsurate în miocardul hipertrofiat al modelelor animale nu cresc substanţial în continuare în timpul provocării de lucru47,50 (dar a se vedea discuţia ulterioară pentru o analiză a contribuţiilor la metabolismul oxidativ). creşterea de două ori a absorbţiei de glucoză observată pentru miocardul DCM la momentul iniţial nu a crescut în continuare când ritmul cardiac a crescut, în timp ce s-a dublat la subiecţii normali. În ceea ce priveşte valorile absolute, absorbţia de glucoză a fost la fel de mare la momentul iniţial pentru DCM

**FIGURA 7-6 În hipertrofia cardiacă cronică cu supraîncărcare de presiune la şobolan, cererea crescută de ATP (semnalizată ca scădere a PCr) duce la o creştere a fluxului glicolitic prin două mecanisme coordonate: creşterea transportului de glucoză**

**(creşterea aportului de substrat) şi activarea PFK în calea glicolitică (creşterea utilizării), ambele mediate de AMPK. Consultaţi textul pentru mai multe explicaţii. (Retipărit cu permisiunea de la Nascimben, L., Ingwall, J., Lorell, B., et al. (2004) Mecanism for increase glycolysis in the hypertrophied rat heart. Hypertension. 44, 662-667.)48**

miocardului aşa cum a fost pentru miocardul normal cu stimulare, sugerând că există o limită superioară pentru absorbţia de glucoză în miocardul DCM. Absorbţia şi oxidarea FA, mai scăzute în inimile DCM, au rămas scăzute. Autorii au descris incapacitatea miocardului DCM de a satisface cererea crescută de ATP prin creşterea absorbţiei de glucoză drept „rigiditate metabolică". Aceste rezultate sunt importante deoarece susţin acea ipoteză că orice creştere a glicolizei în hipertrofia în curs de dezvoltare şi compensată (probabil adaptativă) nu este suficientă pentru a satisface cererea de ATP în hipertrofia necompensată. În acest scenariu, utilizarea ATP ar depăşi oferta, contribuind la pierderea inexorabilă de ATP în inima în deficienţă.

Salvarea inimii defectuoase prin manipularea metabolismului glucozei

Strategiile genetice care testează dacă rezerva glicolitică a inimii hipertrofiate este suficientă pentru a susţine cererea contractilă crescută şi dacă poate fi manipulată pentru a îmbunătăţi ratele de supravieţuire merită evidenţiate aici.

Un exemplu a folosit inimi de şoarece deficiente (vezi Capitolul 50) în receptorul activat a peroxizomului proliferator activat a (PPARa), care au o scădere de trei ori a FAO şi o creştere de trei ori a consumului de carbohidraţi, proprietăţi caracteristice inimii în deficienţă. PPARa inimile de şoarece nul au avut MVO2 mai mare decât normal, dar au produs mai puţin ATP şi [ATP] a scăzut cu provocarea inotropă. Important, creşterea absorbţiei şi a utilizării glucozei în continuare prin încrucişarea şoarecelui nul PPARa cu un şoarece transgenic cu supraexpresie specifică cardiacă a GLUT1 a salvat fenotipul PPARa. Inimile cu absorbţie crescută de glucoză prin GLUT1 au fost capabile să susţină o muncă crescută fără a pierde [ATP], iar ratele de sinteză a MVO2 şi ATP au revenit la normal. Un alt experiment a constatat că creşterea disponibilităţii glucozei în acest fel a făcut inimile hipertrofiate mai tolerante la supraîncărcarea hemodinamică cronică şi a îmbunătăţit supravieţuirea.56 Aceste studii genetice sugerează că creşterea sintezei de ATP în inima aflată în defecţiune, în acest caz prin creşterea substanţială a disponibilităţii glucozei, poate modifica istoria naturală a insuficienţei cardiace. Atingerea acestui lucru în inima umană care eşuează rămâne de realizat.

Studiile genomice şi proteomice,57 şi măsurile activităţilor enzimatice specifice, au arătat că multe proteine implicate în transportul şi utilizarea FA sunt reglate în jos în inimile care suferă de defecţiuni, contribuind la scăderea generală a ratei de sinteză a ATP mitocondrial.

Scăderea capacităţii oxidative

Pe baza experimentelor RMN care măsoară desaturarea mioglobinei în inimile animalelor mari ca indice al aportului de O2 în raport cu utilizarea de O2, s-a demonstrat că O2 nu este limitativ în inima în deficienţă.58 Miocardul defectuos nu este ischemic.27

Deşi O2 nu este limitativ şi nu previne creşterea performanţei cardiace ca răspuns la stimularea inotropă, este probabil ca miocardul defectuos să funcţioneze aproape de capacitatea sa de oxidare maximă. Într-un studiu care compară hipertrofia compensată şi insuficienţa cauzată de suprasolicitarea presiunii la porci27, atât miocardul hipertrofiat, cât şi cel deficitar, au crescut MVO2 cu stimularea cu catecolamine. PCr/ATP a scăzut în miocardul normal şi hipertrofiat, dar nu a mai scăzut în inimile care suferă de defecţiuni. Cu toate acestea, atunci când mitocondriile au fost decuplate chimic în timpul stimulării inotrope pentru a oferi o măsură a capacităţii oxidative maxime, s-a constatat că inimile hipertrofiate eşuate, dar nu compensate, funcţionează la limita lor. Experimentele care utilizează mitocondrii izolate, fibre cu piele şi inimi izolate59-60 susţin toate concluziile că capacitatea oxidativă a mitocondriilor este redusă în miocardul defect şi că mitocondriile dintr-o inimă cu defecţiune sunt cel puţin parţial decuplate, ceea ce duce la scăderea eficienţei cardiace.38 Creşterea proteinelor reactive (OUCP şi NOUCP) contribuie.20-60-61

Modificările selecţiei substratului pentru oxidare caracteristice fenotipului insuficienţei cardiace pot fi manipulate

În concordanţă cu studiile pe animale, pacienţii cu DCM au o absorbţie mai mică de FA (vezi capitolul 20).49 Inimile transplantate de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, din cauza unei varietăţi de cauze, au activităţi de carnitină totală şi CPT (carnitin palmitoiltransferaza) totale mai scăzute necesare pentru transportul FA cu lanţ lung prin membrana mitocondrială internă pentru oxidarea ulterioară62. scăderea absorbției de FA este de a crește oferta de FA. S-a crezut mult timp că furnizarea de FA către inimi duce la efecte lipotoxice, ceea ce face din aceasta o strategie puţin probabilă pentru salvarea inimii care suferă de defecţiuni. Totuşi, acest lucru a fost revizuit recent, folosind un regim care nu a produs disfuncţii ale inimii.63

Tipul de FA oxidat este important.46 Ratele de FAO, oxidarea glucozei şi glicoliza au fost comparate în inimi hipertrofiate de şobolan alimentate fie cu FA cu lanţ mediu (octanoat) plus FA cu lanţ lung (palmitat), fie numai cu FA cu lanţ lung. Odată cu amestecul, FAO a crescut şi glicoliza a scăzut la rate normale, în timp ce oxidarea glucozei a fost nemodificată în inimile hipertrofiate. Important, scăderea performanţei cardiace a inimii hipertrofiate a arătat că perfuzia doar cu FA cu lanţ lung a fost normalizată cu furnizarea atât de FA cu lanţ mediu, cât şi cu lanţ lung. Aceste rezultate sugerează diferenţe în capacitatea de a utiliza diferite clase de FA în miocardul hipertrofiat.

Studiile de spectroscopie 13C RMN ale modelului de şobolan cu bandă aortică al insuficienţei cardiace precoce au fost utilizate pentru a defini contribuţiile relative ale triacigliceridelor endogene, FA exogene, glucozei şi glicogenului la sinteza ATP mitocondrială la momentul iniţial şi atunci când au fost provocate să mărească munca. Producţia de ATP a fost în esenţă aceeaşi (±10%) ca şi pentru inimile simulate; motivul

pentru acest rezultat neașteptat a fost absența oricărei contribuții din partea triacigliceridelor endogene în inima în deficiență.

**110 La munca ridicată pentru inima în deficiență, aportul de glicogen și glucoză a crescut cu aproximativ 30%, în timp ce palmitatul de Efrom a scăzut doar ușor. În ciuda creșterii oxidării glucozei și a glicogenului, FAO a fost încă sursa dominantă pentru sinteza ATP (60% pentru eșec față de 70% pentru inimile simulate).**

Fluxul ciclului CH 7 TCA este strâns corelat cu cantitatea de O2 consumată pentru a produce ATP (vezi Figura 7-2) și astfel joacă un rol cheie în stabilirea eficienței inimii. Un raport recent34 a arătat că, cel puțin în miocardul hipertrofiat, un mecanism neașteptat contribuie la menținerea unui flux ridicat al ciclului TCA necesar pentru a satisface cererea de ATP. Ca răspuns la hipertrofia de supraîncărcare a presiunii la șobolan, PCr/ATP a scăzut cu 30% așa cum era de așteptat, glicoliza a fost crescută fără o creștere aparentă a oxidării glucozei, activitatea carnitin palmitoiltransferazei (CPT-1) și FAO au fost reduse, totuși MVO2 și produsul de presiune au fost aproximativ aceleași. Cum au fost susținute fluxul normal al ciclului TCA și MVO2? Soarta normală a piruvatului obținut prin glicoliză în citosol urmează să fie transformată în acetil-CoA pentru a fi utilizată în ciclul TCA de către complexul de piruvat dehidrogenază (vezi Figura 7-3, A). Asta nu s-a întâmplat aici. În schimb, fluxul ciclului TCA a fost susținut prin utilizarea piruvatului derivat glicolitic prin anapleroză, o cale care utilizează piruvat pentru a furniza oxalacetat în aval de acetil-CoA în ciclul TCA (la ora 11 în Figura 7-4, C). Creșterea anaplerozei se datorează creșterii enzimei citosolice malice în miocardul hipertrofiat, crescând astfel competiția de substrat pentru piruvat între enzima malică și PDH în favoarea enzimei malice.64 Activarea PDH farmacologic a dus la scăderea malatului, scăzând anapleroza; important, nivelurile de triacilgliceride au fost restabilite și disfuncția cardiacă a fost restabilită parțial (dP/dt îmbunătățit).64

Există cel puțin trei implicații importante ale acestor observații. Prima este că nepotrivirea aparentă între rata glicolitică și oxidarea glucozei în miocardul hipertrofiat este doar aparentă: piruvatul a fost folosit, doar nu pentru a produce acetil-CoA. În al doilea rând, deoarece conversia piruvatului în oxaloacetat prin anapleroză consumă un ATP, aceasta este o utilizare mai puțin eficientă a piruvatului. Creșterea costului energiei este puțin probabil să fie durabilă; ceea ce părea a fi adaptativ (menținerea fluxului ciclului TCA prin creșterea anaplerozei) este mai probabil dezadaptativ. Acesta ar putea fi un pas în tranziția de la hipertrofia compensatorie la eșec. În al treilea rând, luate împreună, rezultatele prezentate în această secțiune arată că aprovizionarea cu substrat pentru producția de ATP mitocondrial în miocardul remodelat hipertrofiat/deficiență precoce poate fi manipulată și că acest lucru poate îmbunătăți performanța contractilă.

Controlul transcripțional al metabolismului ATP

Ultimul deceniu a fost martorul unei explozii de informații care identifică legăturile moleculare dintre stimulii fiziologici și metabolici și reglarea expresiei genelor în inimă. Nu numai că au fost identificate țintele metabolice ale receptorilor nucleari specifici și ale

activatorilor transcripţionali de legare a ADN-ului, dar începem să învăţăm şi modul în care semnalele lor sunt amplificate şi susţinute (vezi capitolul 20).

Transcripţia este activată atunci când activatorii transcripţionali, inclusiv PPAR, receptorii de estrogen (ERR), receptorii retinoizi (RXR), factorii respiratori nucleari (NRF) şi complexul MEF2 cu proteine numite co-activatori PPARy, PGC-1a şi |3, care îl leagă de ADN (Figura 7-7). Când sunt complexaţi cu activatori transcripţionali, PGC-1 activează genele care codifică proteine care cuprind căi metabolice întregi care controlează atât sinteza ATP în mitocondrii, transferul de fosforil şi absorbţia de glucoză, cât şi utilizarea ATP. Diferitele familii de factori transcripţionali legaţi la PGC-1 conferă specificitate pentru ţinte, deşi există o suprapunere substanţială. PGC-1-urile la rândul lor sunt reglementate. De interes deosebit sunt aici Cdk 9 şi 7, kinaze dependente de ciclină care funcţionează pentru a fosforilează ARN polimeraza II astfel încât

**FIGURA 7-7 Schemă care prezintă activatori transcripţionali şi coactivatori importanţi pentru remodelarea moleculară pe termen lung a glicolizei şi metabolismul acizilor graşi în miocardul hipertrofiat şi în deficienţă. Creşterea normală, frigul şi postul activează toate PGC-1 a; dar PGC-1 a este mai scăzut în inima în deficienţă, ceea ce duce la deteriorarea sintezei ATP mitocondriale. (Redesenat din Ingwall JS. Energetics of the failing heart: new insights using genetic modification in the mouse. 2006; Arch des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 99(9):839-847.)**

pot apărea alungirea transcripţională şi acoperirea ARNm. S-a crezut că Cdks funcţionează pentru a sprijini toată transcripţia, dar lucrările recente sugerează că Cdk 7 şi 9 pot viza foarte bine PGC-1, conferind astfel specificitate pentru controlul transcripţional al reacţiilor de sinteză şi utilizare a ATP. Alţi regulatori cunoscuţi ai PGC-1 în muşchiul striat includ p38 MAPK, calcineurina A/CaMKII, posibil AMPK65 şi factorii circulanţi endotelina-1 şi aldosteronul.66 Numărul de jucători din această reţea ierarhică complexă (vezi Figura 7-7) creşte anual.

Important pentru subiectul acestui capitol, atunci când este măsurat, inima în deficienţă are niveluri mai scăzute de factori transcripţionali şi coactivatori22-67-68 şi niveluri mai mari de Cdk7 şi 9.69-70. Folosind abordări de pierdere a funcţiei şi câştig de funcţie la şoarecii modificaţi, au fost obţinute informaţii despre rolul acestor factori în dezvoltarea cardiacă şi insuficienţa cardiacă. Câteva exemple vor fi date aici.

PPAR-urile există ca o familie de receptori nucleari activaţi de FA abundenţi în inimă. Se ştie că PPARa scade în insuficienţa cardiacă şi, după cum am văzut, pierderea funcţiei în inima de şoarece bioinginerească recapitulează fenotipul insuficienţei cardiace a scăderii FAO şi a creşterii consumului de glucoză. Studiile de creştere a funcţiei folosind inimi de şoarece cu supraexpresie PPARa, PPARp/8 sau PPARy sugerează reglarea specifică a căii a fiecărui PPAR pentru utilizarea glucozei şi a FA.71,72 Supraexprimarea PPARa a condus la scăderea

absorbţiei şi a ratelor de utilizare a glucozei, creşterea ratelor FAO (aşa cum era de aşteptat, opusul insuficienţei cardiace, ducând la creşterea insuficienţei cardiace, ducând la creşterea acumularii metabolice a triaciglicilor). cardiomiopatie. Supraexprimarea PPARp/8 a avut o consecinţă diferită: creşterea absorbţiei de glucoză (prin GLUT4) şi rate de utilizare fără acumulare de lipide şi fără cardiomiopatie. Supraexprimarea PPARy a condus la creşterea FAO fără modificarea metabolismului glucozei şi la o cardiomiopatie dilatată. În timp ce nivelurile exagerate de exprimare a acestor factori transcripţionali conduc la o anumită formă de cardiomiopatie care poate avea puţin de-a face cu insuficienţa cardiacă cauzată de hipertrofia supraîncărcării cu presiune sau secundară infarctului miocardic, ele ne ajută să identificăm modul în care căile întregi de utilizare a glucozei şi a FA pot fi reglate de PPAR: PPARp/8 direcţionează indirect glucoza şi metabolismul, în timp ce PPARa/8 direcţionează indirect, controlul indirect al glucozei şi PPAR. ar trebui să reducă consumul de glucoză.

Receptorii legaţi de estrogen (ERR) nu sunt activaţi de estrogen, ci sunt activaţi de PGC-1a şi de coactivatorul strâns înrudit PGC-1|3. ERR-urile pot funcţiona pentru a furniza un semnal pe termen lung care cuplează răspunsul fiziologic la hipertrofie (care poate fi de scurtă durată) şi transcripţie. Folosind inimile de şoarece nule ERRa la momentul iniţial şi stresate de hipertrofia supraîncărcării de presiune68, s-a demonstrat că complexul ERRa/PGC-1a vizează un set de promotori comuni.

la gene care codifică un spectru larg de producţie de energie (captarea FA şi a glucozei, p-oxidarea, OXPHOS, ciclul TCA, lanţul de transport de electroni), transferul (transportator sMtCK şi adenin nucleotide) şi utilizarea proteinelor. Genele pentru sinteza şi transferul ATP au fost toate scăzute, în timp ce genele care codifică proteina de stres CK-B au fost crescute. Aceste experimente susţin ideea că complexul normal ERRa/PGC-1a este necesar pentru a reduce pierderea capacităţii de sinteză a ATP în hipertrofia de suprasarcină de presiune.

ERRy şi ERRa vizează un set comun de promotori ai genelor implicate în sinteza, transferul şi utilizarea energiei în inima adultului.73 În plus faţă de genele care codifică proteine în căile de sinteză a ATP, izoformele de proteine contractile şi proteinele reticulului sarcoplasmatic au fost, de asemenea, identificate ca ţinte în ERRy. În lucrări separate, 74 şoareci ERRy nul au prezentat mortalitate nou-născută, anomalii de conducere şi un fenotip energetic complex în inimă caracterizat prin incapacitatea de a metaboliza complet piruvatul, întreruperea stoichiometriei normale a proteinelor lanţului de transport de electroni şi scăderea FAO. Acest fenotip sugerează că ERRy joacă un rol major în schimbarea metabolică de la metabolismul carbohidraţilor la metabolismul oxidativ în inima postnatală. Inversarea parţială la un fenotip neoxidant în inima hipertrofiată şi în deficienţă este probabil şi sub controlul acesteia.

Utilizarea transgenezei pentru a defini consecinţele capacităţii scăzute pentru sinteza ATP

Deşi nu există nicio îndoială că scăderea ratelor de sinteză a ATP duce la scăderea performanţei contractile în situaţii acute, cum ar fi hipoxia şi ischemia, este mai dificil să se testeze dacă o nepotrivire cronică între cererea şi oferta de ATP, aşa cum se întâmplă în inima care defectează, duce la disfuncţie contractilă. Au loc atât de multe modificări în miocardul hipertrofiat şi defect, încât este dificil să se dovedească cauza, dar este posibil să se definească consecinţele în aval ale unei anumite modificări. Utilizarea inimii de şoarece modificate genetic în care s-a făcut o singură modificare a fost critică în îmbunătăţirea înţelegerii noastre a consecinţelor capacităţii scăzute de sinteza ATP. Aici prezentăm câteva exemple suplimentare în care [ATP] şi performanţa contractilă au fost ambele măsurate direct. Reţineţi că şoarecii cu activatori de transcripţie şterşi genetic descrişi anterior toţi dezvoltă cardiomiopatie şi/sau demonstrează incapacitatea de a susţine încărcătura hemodinamică cronică în concordanţă cu importanţa lor în remodelarea moleculară a metabolismului ATP.

Modelând observaţia că PGC-1a este reglat în jos într-o inimă hipertrofiată şi în deficienţă67, şoarecii PGC-1a nul au fost utilizaţi pentru a defini consecinţele reducerii PGC-1a asupra sintezei ATP şi a rezervei contractile. Foarte important, [ATP] a fost scăzut cu aproximativ 20% (Figura 7-8), o scădere surprinzător de mare, nu spre deosebire de scăderile observate în inimile defectuoase în stadiu terminal cauzate de o varietate de solicitări fiziologice (vezi Tabelul 7-1). Acesta a fost şi cazul în ciuda prezenţei PGC-1p, care are multe ţinte care se suprapun cu PGC-1a. Esenţial pentru definirea consecinţelor sintezei reduse de ATP, inimile nule PGC-1a au avut o rezervă contractilă redusă (vezi Figura 7-8). Poate sugerând că inimile nule PGC-1a au o dependenţă mai mare de glucoză, rezerva contractilă (deşi scăzută) a fost mai mare în inimile nule PGC-1a furnizate cu concentraţii mari de glucoză şi piruvat pentru sinteza ATP decât un amestec de substraturi care imită nivelurile plasmatice ale substraturilor oxidabile care conţin niveluri mai mici de glucoză (Figura 8). În concordanţă cu aceste defecte, şoarecii PGC-1a supuşi supraîncărcării de presiune progresează spre eşec mai rapid decât inimile de tip sălbatic.77

Cdk9 este o kinază activată de ciclină necesară creşterii miocitelor. Experimentele în care Cdk9 a fost activat în miocite au arătat creşterea celulelor cu scăderea nivelurilor de ARNm PGC-1 şi proteine care ar putea fi inversate prin restabilirea nivelurilor de PGC-1. Activarea CDK9 promovează creşterea, dar suprimă genele pentru funcţia mitocondrială prin inhibarea activităţii promotorului PGC-1 şi, cu stres mecanic, dezvoltă cardiomiopatie.

GLUCOZA/ACID GRAS LIBER/ LACTAT/CETONA

**FIGURA 7-8 Imitând ceea ce se observă în insuficienţa cardiacă, inimile de şoarece nule PGC-1a au demonstrat o rezervă contractilă crescută, în special cu glucoza ca sursă primară de combustibil pentru sinteza ATP (comparaţi A vs. B) şi a scăzut [ATP] similar cu inima care nu este afectată. (Redesenat din Arany, Z., He, H., Lin, J., et al. (2005). Coactivatorul transcripţional PGC-1a controlează starea energetică şi funcţia contractilă a muşchiului cardiac. Cell Metab, 1, 259-271.)75**

**112 Complexul Cdk7/ciclină H/MAT1 se leagă de PGC-1 unde Cdk7 activează PGC-1 prin fosforilare. Inimile E de şoarece nul MAT1 au avut niveluri mai scăzute de ARNm şi proteine de PGC-1 şi, ca urmare a reducerii funcţiei PGC-1, programul dependent de ERRa care controlează metabolismul energetic a fost întrerupt. Inimile au dezvoltat disfuncţie mitocondrială, alterarea funcţiei sistolice CH 7 şi cardiomiopatie.69 Deoarece aceste cicline sunt activate în hipertrofie şi insuficienţă cardiacă în stadiu terminal, descoperirea rolului lor în reglarea PGC-1 le poate face jucători importanţi în reprogramarea metabolică a sintezei ATP şi utilizarea căilor şi progresia spre insuficienţă.**

Manipularea genetică la şoarece a identificat mulţi alţi jucători în controlul producţiei de ATP. De exemplu, inimile de şoarece cu deficienţă în gena factorului de transcripţie mitocondrial A (Tfam) dezvoltă disfuncţie mitocondrială progresivă şi rapidă şi au o durată de viaţă de numai 10 până la 12 săptămâni. Creşterea târzie a masei mitocondriale şi reglarea genelor importante pentru glicoliză nu au reuşit să compenseze aceste defecte ale lanţului respirator. Important este că această remodelare metabolică a avut loc devreme, sugerând cauza şi consecinţa. Acordând un sprijin suplimentar rolului esenţial al producţiei de ATP pentru inima în deficienţă, ablaţia proteinei LIM musculare la şoareci a dus la scăderi regionale ale densităţii mitocondriale şi scăderi ale PGC-1a.79 În cele din urmă,

consecinţele unei scăderi a rezervei de energie prin CK asupra performanţei contractile au fost studiate folosind o varietate de abordări, toate acestea au arătat că scăderea ratei energetice a sistemului ATP duce la scăderea ratei energetice a ATP. sinteza prin CK, [ADP] liber crescut (corelat cu pierderea sMtCK80-81) şi un I AG~atp mai mic.

Salvarea inimii prin reglarea expresiei genelor

Pe lângă utilizarea abordărilor de pierdere a funcţiei pentru a stabili cauza şi efectul, strategiile de creştere a funcţiei sunt importante pentru a testa dacă pierderea rezervei metabolice contribuie la disfuncţia contractilă. Această abordare s-a dovedit a fi dificilă din punct de vedere tehnic datorită naturii robuste a promotorului cel mai larg utilizat pentru a supraexprima genele care codifică proteinele cardiace în încercările de salvare a fenotipului insuficienţei cardiace, lanţul greu de a-miozină. Un bun exemplu în acest sens sunt consecinţele neintenţionate ale creşterii expresiei PGC-1a în inima şoarecelui. Supraexprimarea masivă a PGC-1a a dus la proliferarea mitocondrială într-o asemenea măsură încât sarcomerei au devenit deplasaţi, ducând la cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă.82 Supraexprimarea pe termen scurt a PGC-1a a dus, totuşi, la disfuncţie contractilă reversibilă,83 sugerând legături cauzale între expresia PGC-1a, sinteza mitocondrială şi performanţa contractilă a TP-1a.

Controlul posttranscripţional al metabolismului ATP

Spre deosebire de progresul impresionant realizat în înţelegerea evenimentelor genomice care controlează creşterea normală şi hipertrofică şi dezvoltarea disfuncţiei cardiace, se cunoaşte mult mai puţin despre controlul posttranscripţional. Ştim că noţiunea că există o corespondenţă 1-la-1 în numărul de transcrieri ARNm şi numărul de proteine funcţionale nu este corectă. Un exemplu relevant este observarea unei scăderi a numărului de transcrieri, dar o creştere a activităţilor acil-CoA dehidrogenazelor pentru inimile rozătoarelor cu insuficienţă cardiacă indusă de ligatura arterelor coronare.63 Un altul este nepotrivirea între ARNm, cantitatea de proteine şi activitatea izoenzimelor CK-B şi CK-M în miocardul eşuat şi în timpul recuperării proteinelor sub controlul transcripţiei84. control. Deoarece relaţiile dintre numărul de transcrieri şi activitatea şi fluxul enzimatic prin căile metabolice pot fi şi sunt diferite pentru fiecare proteină, trebuie avută grijă atunci când extrapolăm atât rezultatele genomice, cât şi cele proteomice la funcţia proteinei. Un alt avertisment este că nu este evident dacă orice modificare a activităţii proteinelor este suficient de mare pentru a se traduce în flux alterat prin căile metabolice. Acesta este un punct important deoarece enzimele din majoritatea căilor metabolice au capacitate mare (Vmax); în plus, şi fluxul este de obicei scăzut în comparaţie cu capacitatea şi cu fluxul total prin cale. Din cauza acestei redundanţe în proiectare, scăderile chiar şi cu 50% până la 70% ale activităţii unei enzime nu trebuie să afecteze fluxul prin întreaga cale.85-86 Provocările pentru înţelegerea metabolismului în inima în deficienţă sunt imense.

CREATINA ŞI INIMA DEFUSĂ

Cr cade progresiv în inima defectuoasă

Se ştie încă de la începutul anilor 1930 că [Cr] (şi, prin urmare, [PCr]) cade în miocardul hipertrofiat şi în deficienţă.87 Această observaţie a fost redescoperită aproximativ la fiecare 20 de ani.88,89 Cel mai recent, spectroscopia 31P şi 1H RMN a fost utilizată pentru a arăta scăderea nivelului PCr/ATP, scăderea nivelului de PCr/ATP şi scăderea ATP-ului, a hipertrofiei absolute şi a scăderii ATP. şi miocardul uman defectuos din cauza unei varietăţi mari de cauze, în totalitate în acord cu numărul mare de studii pe animale mari şi mici.10,15 Deoarece [ATP] cade şi în miocardul defect, reţineţi că scăderea PCr/ATP subestimează scăderea [PCr]. Scăderea [Cr] are loc mai devreme, este mai rapidă şi are loc într-o măsură mai mare decât scăderea [ATP].38 În timp ce scăderea [ATP] nu este mai mare de aproximativ 30%, scăderea [Cr] poate fi de până la 50% până la 70% în cazul miocardului cu insuficienţă severă.10

Mecanisme pentru absorbţia Cr

În miocard, [Cr] total (adică, suma Cr liber + PCr) este de 30 până la 45 mM, din care 20 până la 24 mM,s este fosforilată de CK la PCr. [PCr]/[ATP] este aproximativ 2 în miocardul normal al mamiferelor, ceea ce face din PCr principalul compus fosfat de mare energie din inimă. Cr nu este produs în ţesuturile excitabile, ci mai degrabă este furnizat muşchilor şi creierului prin intermediul fluxului sanguin prin acţiunea transportorului electrogen aparţinând unei superfamilii de transportatori de neurotransmiţători cuplaţi Na+, Cl- şi aminoacizi. Transportorul Cr (CrT) din sarcolemă deplasează Cr împotriva unui gradient mare de concentraţie şi este saturat la niveluri tipice de Cr din sânge. Sursele primare de Cr transmis prin sânge sunt alimentaţia (carne) şi dintr-o biosinteză în două etape care are loc în principal în rinichi, ficat şi pancreas. Figura 7-9 prezintă paşii pentru biosinteza Cr şi structura PCr. Pe scurt, Cr, un p-aminoacid, este produs prin transferul glicinei pe lanţul lateral de arginină catalizat de arginină:glicină amidinotransferază (AGAT) pentru a forma guanidinoacetat. Gruparea metil este transferată la gruparea guanidino prin intermediul guanidino metiltransferazei (GAMT). Sindromul deficitului de Cr datorat mutaţiilor în AGAT, GAMT şi CrT duce la o patologie neurologică severă şi epilepsie fără implicare aparentă a muşchilor.90

Scăderea [Cr] în sânge nu poate explica scăderea acumulării miocardice de Cr în hipertrofie şi insuficienţă, deoarece muşchiul scheletic de la animalele cu insuficienţă cardiacă are [Cr] normal.31 În schimb, transportul şi acumularea de Cr în miocit sunt bine explicate prin cantitatea de CrT de pe sarcolemă. În timp ce raportul iniţial91 care arată că cantitatea de CrT a fost scăzută în inima în deficienţă proporţional cu scăderea [Cr] totală a fost limitată de utilizarea unui anticorp nespecific, alte studii dau acelaşi rezultat. Într-un model de insuficienţă cardiacă cronică la şobolan, scăderea cu 30% a [Cr] total a fost bine corelată cu scăderea cu 26% a ratei de absorbţie a Cr.92 Astfel, raportul recent conform căruia miocardul uman şi şobolan exprimă

O'H

PNCN CH2

CO

*O*-

SURSE ALIMENTARE

AGAT şi acea expresie este crescută reversibil în insuficienţa cardiacă a fost neaşteptat.93 Dacă inima este capabilă de sinteza locală a Cr, aşa cum este sugerat în acest raport sau dacă AGAT este localizat în peretele vasului, aşa cum sugerează un studiu de dezvoltare94, rămâne de stabilit.

Cantitatea de CrT de pe membrana plasmatică este reglată în două moduri. În primul rând, este reglat de cantitatea de plasmă [Cr], cu mai puţină proteină CrT pe membrană atunci când plasma [Cr] este mare şi invers.95 În al doilea rând, traficul de CrT către membrana plasmatică este reglat de o cascadă iniţiată de stres, insulină, factori de creştere şi mTOR. Aceşti agenţi activează kinaza serică şi inductibilă de glucocorticoizi, SGK1, care fosforilează şi, prin urmare, activează fosfatidilinozitol-3-fosfat-5-kinaza, ducând la formarea mai mare a metabolitului fosfatidilinozitol-3,5-fosfat. Creşterea fosfatidilinozitol-3,5-fosfatului creşte traficul de CrT către membrana plasmatică.96 Se ştie că SGK1 modifică activitatea şi abundenţa multor canale ionice din membrana plasmatică, cum ar fi schimbătorul de Na, H şi alţi transportatori precum GLUT4. Observaţia inexplicabilă că Cr total a fost mai mare la şoarecii transgenici care supraexprimă GLUT497 poate fi explicată acum prin recunoaşterea faptului că traficul de CrT şi GLUT 4 către membrana plasmatică sunt reglementate în acelaşi mod. Deoarece inhibitorul de calcineurină ciclosporina A modifică, de asemenea, fracţiunea de CrT pe membrană,98 observaţia că Cr a fost mai mare în inimile care supraexprimă calcineurina99 este probabil explicată prin creşterea traficului de CrT. Aceste rezultate deschid o nouă linie de cercetare privind reglarea CrT şi [Cr] în inimă. Reglarea pe termen lung a sintezei CrT rămâne de definit.

Scăderea rezervei metabolice prin creatinkinaza

Deoarece viteza reacţiei CK este proporţională cu produsul [Cr] şi Vmax (sau activitatea maximă), scăderea [Cr] cuplată cu scăderea cunoscută a activităţii CK (în primul rând MM-CK şi sMtCK) se combină pentru a limita acest sistem de rezervă de energie în inima hipertrofiată şi în deficienţă. La modelele animale de insuficienţă cardiacă severă, aproximativ 30% şi, respectiv, aproximativ 60% scăderi ale Vmax şi [Cr], se combină pentru a reduce viteza reacţiei CK cu aproximativ 70%. Măsurarea directă a vitezei de reacţie unidirecţională a CK utilizând RMN cu transfer de saturaţie în miocardul uman eşuat demonstrează un flux de CK mai scăzut, cu 50%,100, aşa cum a fost prezis din analiza sistemului CK din miocardul uman30 şi observat pentru modele experimentale.10

Manipularea [Cr]

Modificarea genetică la şoarece concepută pentru a manipula dimensiunea pool-ului miocardic de Cr ne-a extins înţelegerea relaţiei dintre rezerva de energie prin intermediul sistemului CK şi performanţa contractilă. Pierderea funcţiei la şoarece a fost realizată prin înlocuirea pool-ului de Cr cu precursorul său guanidinoacetat prin ablaţia GAMT în pancreas şi având grijă să se asigure că Cr nu a fost ingerat de şoareci (vezi Figura 7-9).101 Inimile acestor şoareci aveau niveluri nedetectabile de Cr şi, prin urmare, nici PCr. După cum sa observat pentru inimile cu activitate scăzută a CK cauzată de o varietate de manevre, 10 inimi de la şoareci GAMT nul au avut performanţe contractile normale la momentul iniţial, dar au redus rezerva contractilă atunci când au fost provocate cu un agent inotrop şi au crescut susceptibilitatea la leziuni ischemice. Astfel, recapitulând inima hipertrofiată şi eşuată, scăderea rezervei de energie cauzată de scăderea rezervorului de Cr a dus la scăderea rezervei contractile.

A fost utilizată o strategie de creştere a funcţiei pentru a testa dacă creşterea proteinei CrT a crescut rezervorul de Cr citosolic din inima şoarecelui.102 Rezervul de Cr miocardic a crescut în medie de două ori, dar, în mod neaşteptat, fracţia de Cr care a fost fosforilată a fost mai mică cu aproximativ 50%, în ciuda activităţii normale a CK. Ca o consecinţă a raportului PCr la Cr mai scăzut, [ADP] citosolic a crescut şi forţa motrice pentru reacţiile ATPazei, I AG~atp |, a fost mai mică. Foarte important, aceste inimi au dezvoltat hipertrofie, dilatare şi disfuncţie a ventriculului stâng. În timp ce acest experiment susţine o relaţie cauzală între scăderea rezervei de energie şi disfuncţia contractilă, o analiză longitudinală care defineşte secvenţa temporală a acestor modificări rămâne de făcut. Acest experiment demonstrează că este posibilă manipularea citosolului [Cr], sugerând o nouă abordare experimentală a studiului energeticii inimii.

O strategie diferită de creştere a funcţiei este de a crea un model de recuperare din insuficienţa cardiacă pentru a determina dacă [Cr] revine la control şi dacă acest lucru se corelează cu o funcţie contractilă îmbunătăţită. Astfel de modele sunt rare, dar recent, aceste măsurători au fost făcute în miocardul obţinut în timpul recuperării din insuficienţa cardiacă indusă de stimulare la câine. Activitatea [Cr] şi CK şi performanţa contractilă au revenit toate la normal.84 În timp ce acest rezultat pozitiv este corelativ şi nu o dovadă, un rezultat negativ ar fi argumentat împotriva importanţei rezervei de energie în susţinerea performanţei contractile.

Consecinţele scăderii PCr/Cr asupra performanţei contractile pot fi mai profunde decât scăderea activităţii CK singură. Spre deosebire de experimentele descrise mai sus, inimile nule de şoarece CK-MM, CK-MtCK şi CK-MM/CK-MtCK nu au prezentat hipertrofie sau insuficienţă cardiacă. costul contractiei a fost mai mare. Biologia mitocondrială în aceste inimi era anormală.22

Pierderea Cr: adaptativă sau maladaptativă?

Observaţiile conform cărora creşterea Cr liber duce la disfuncţie contractilă, hipertrofie şi dilatare102 ridică întrebarea dacă pierderea de Cr în inima în deficienţă este compensatorie.

sau dăunătoare.38 Noţiunea că pierderea Cr ar putea fi compensatorie poate părea contraintuitivă. Pierderea de Cr reduce viteza reacţiei CK şi, astfel, reduce tamponul de energie primară din inimă într-un moment în care aprovizionarea totală cu energie este compromisă. Cu toate acestea, pierderea de Cr minimizează şi creşterea [ADP] liberă şi, prin urmare, menţine o valoare aproape normală | AG~atp I . Menţinerea [ADP] citosolic scăzută menţine [AMP] liber scăzut, reducând pierderea de purine. Acest lucru este important din punct de vedere cantitativ deoarece [AMP] citosolic calculat folosind expresia de echilibru AK creşte cu pătratul [ADP]. Această schemă este o consecinţă directă a echilibrului apropiat al reacţiilor CK şi AK; cu excepţia cazului în care mecanismele de reacţie pentru aceste enzime se modifică datorită modificării chimice sau legării de alte proteine, este puţin probabil ca acest scenariu să fie modificat substanţial. Modelul de metabolism al energiei cardiace care identifică punctul de vârf pentru [ATP] menţionat anterior sugerează că atât [Cr] mai scăzut, cât şi mai mare decât cel normal, ar duce la o forţă motrice mai mică pentru reacţiile ATPazei.40

Merită să discutăm despre succesiunea probabilă a evenimentelor care au loc pe măsură ce inima stresată acut trece la inima stresată cronic (Figura 7-10). Ca răspuns la o creştere acută a stresului, [PCr] scade, ducând iniţial la creşteri ale [Cr], [ADP], [AMP] şi [Pi] libere. Consecinţele imediate includ (1) o scădere a vitezei de reacţie a CK, fosforil transferaza majoră; (2) o scădere a raportului de fosforilare [ATP]/[ADP][Pi] şi, prin urmare, în | AG~atpI, forţa motrice pentru miozină şi pompele ionice; (3) activarea 5'-nucleotidazei citosolice prin [AMP] crescută, ducând la o pierdere de purine; şi (4) activarea AMPK prin creşterea [AMP], un senzor cu consum redus de combustibil, ceea ce duce la reprogramarea rapidă a căilor metabolice, inclusiv creşterea absorbţiei şi utilizării glucozei. Cu timpul, pierderea progresivă a Cr duce la inversarea sau normalizarea punctelor (2), (3) şi (4) şi (1) se agravează. Această analiză arată că momentul şi amploarea oricărei modificări în [PCr]/[Cr] sunt extrem de importante pentru înţelegerea remodelării metabolice care are loc în timpul hipertrofiei şi eşecului şi, în cele din urmă, a soartei ATP. De asemenea, sugerează că pierderea rezervorului de ATP este atenuată sau exacerbată depinde de echilibrul dintre activităţile 5'-NT şi AMPK. În mod surprinzător, se ştie puţin despre cursurile de timp ale activării/dezactivării 5’-NT şi AMPK în hipertrofie care progresează spre eşec. Semnalele care conectează stresul fiziologic şi remodelarea metabolică pe termen lung de către activatorii şi coactivatorii transcripţionali şi modul în care acestea se potrivesc în această schemă rămân de definit. Acestea sunt domenii importante pentru studii viitoare.

## PRIVIND CAUZE ŞI CONSECINŢE: PERFORMANŢĂ ENERGETICĂ ŞI CONTRACTILĂ

Identificarea „cauzelor şi consecinţelor” oricărei modificări moleculare care caracterizează fenotipul insuficienţei cardiace este o sarcină descurajantă. Schimbările chiar şi în

proteinele de importanţă critică implicate în energie pot fi de obicei tolerate de miocit, deoarece celula este proiectată pentru a compensa pierderea oricărei enzime sau căi importante. După cum se arată aici, redundanţa în proiectarea metabolismului energetic minimizează fluctuaţiile ATP şi ale forţelor motrice chimice şi oferă o capacitate mare de tolerare a cererii crescute de ATP în inima normală şi în hipertrofia compensată. Atunci când această strategie eşuează, inima nu îşi mai poate recruta rezerva contractilă şi apare eşecul. Consecinţa majoră a reprogramării moleculare a căilor pentru sinteza ATP în inima în deficienţă descrisă în acest capitol este că capacitatea totală de sinteză a ATP scade, cererea de ATP depăşeşte oferta şi [ATP] şi [PCr] scad. Fenotipul insuficienţei cardiace rezultă dintr-o modificare semnificativă şi substanţială a reglării metabolice normale. După cum am văzut din exemplele citate pentru activatorii transcripţionali, fenotipul insuficienţei cardiace poate fi provocat de multe defecte moleculare diferite. Este un fenotip obişnuit. În această secţiune, vom descrie câteva exemple de diferite tipuri de cauze şi consecinţe, cu accent pe performanţa contractilă.

Ideea că încărcarea hemodinamică susţinută provoacă modificări ale expresiei genelor în unele, dar nu în toate proteinele, este bine susţinută de studiile care arată că scăderile izoenzimelor MM-CK şi sMtCK, dar nu şi în MB-CK, au fost inversate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cărora li s-a administrat un dispozitiv de asistenţă ventriculară106 şi într-un model animal de recuperare după insuficienţa cardiacă severă,84. pentru a stresa toţi joacă roluri importante care duc la modificarea expresiei genelor în inima în deficienţă. Acest lucru este ilustrat de un studiu timpuriu în care dimensiunea celulelor şi activităţile enzimatice ale mai multor proteine cunoscute că se schimbă în hipertrofia şi insuficienţa cardiacă au fost măsurate în miocite izolate din diferite regiuni ale inimii de şobolan hipertensive şi nehipertensive hipertrofiate.107 Activităţile unor proteine au crescut proporţional cu dimensiunea miocitelor, în timp ce altele au fost relativ diluate, iar altele au crescut disproporţionat cu dimensiunea. Acest studiu asupra miocitelor a arătat, de asemenea, că expresia genelor se modifică ca răspuns la încărcarea hemodinamică susţinută.

Disfuncţia diastolică apare în multe forme de insuficienţă cardiacă, adesea în absenţa insuficienţei sistolice. Este cel mai frecvent fenotip al inimii care poartă mutaţii missens în proteinele sarcomice asociate cu FHC. Dintre multele moduri în care poate apărea disfuncţia diastolică, una dintre ele este creşterea costului contracţiei care se manifestă prin creşterea [ADP] şi scăderea | AG~atp |. Creşterea [ADP] este cunoscută pentru a încetini disociarea punţilor transversale în muşchiul scheletic. Poate creşterea [ADP] şi scăderea în consecinţă a | AG~atp | caracteristică inimii hipertrofiate şi defectuoase cauzează disfuncţie diastolică? Amintiţi-vă că | AG~atp | este mai mică decât în mod normal când [ATP] scade, [ADP] creşte, [Pi] creşte sau apare orice combinaţie a acestor modificări (vezi Figura 7-4). S-a testat posibilitatea ca creşterea [ADP] citosolică să fie suficientă pentru a încetini disociarea punţilor transversale suficient pentru a încetini relaxarea în inima intactă.85-80 Citosolul

[ADP] a fost manipulat în preparatele pentru inimă întreg, fără a modifica substanţial niciunul dintre ceilalţi regulatori cunoscuţi ai contracţiei, şi anume, ATP, Pi, H+ sau Ca2+; viteza de sinteză a ATP din glicoliză a fost de asemenea constantă. În inima normală, acest lucru a fost realizat prin inhibarea chimică a CK în grade diferite, modificând astfel citosolul [ADP]. În inima hipertrofiată din cauza benzării aortice, modificările au fost rezultatul perturbărilor din sistemul CK-PCr, care apar în timpul hipertrofiei şi eşecului. În ambele situaţii, a fost găsită o relaţie monotonă între creşterea presiunii telediastolice VS şi creşterea [ADP] (Figura 7-11). Luate împreună, aceste studii demonstrează că creşterile mediei citosolului [ADP] în absenţa modificărilor oricăruia dintre ceilalţi regulatori cunoscuţi ai funcţiei miofilamentului sunt suficiente pentru a încetini ciclul cross-bridge şi pentru a afecta funcţia diastolică. Astfel, creşterile [ADP] secundare unei scăderi a [PCr] observate în multe forme de hipertrofie şi insuficienţă cardiacă pot fi suficiente pentru a încetini ciclul încrucişat şi, prin urmare, contribuie la disfuncţia diastolică. În mod similar, costul crescut al contracţiei în inimile cu mutaţii FHC explică probabil, în parte, disfuncţia diastolică care îi caracterizează fenotipul.

Scăderea capacităţii de transfer de fosforil pentru a realimenta ATP prin CK şi AK creşte costul lucrărilor mecanice. Creşterea muncii în inimile de şoarece cu deficit de MM-CK şi sMtCK este mai costisitoare din punct de vedere energetic decât pentru inimile de control.80,81 Studiile care utilizează inimi de şoarece normale cu deficit de AK au arătat că, deşi fluxul prin reacţia CK şi glicoliză au crescut pentru a compensa pierderea de AK, a fost utilizat mai mult ATP per contracţie în cazul transferului de energie musculară deficitar AK10. transmisia prin CK în interiorul miocitelor este bine ilustrată de vulnerabilitatea electrică crescută a inimii cauzată de eşecul de a furniza ATP prin CK către canalul Katp în inimile de şoarece nule MM-CK.43

O altă consecinţă este ilustrată de scăderea rezervei contractile în inimile cu activitate CK mai mică de 2%. Relaţia dintre rezerva de energie şi rezerva contractilă a fost definită pentru inima normală, în care rezerva de energie a fost redusă acut prin inhibarea chimică a activităţii CK.109 Inimile cu niveluri foarte scăzute de activitate CK au mai puţină energie liberă din hidroliza ATP disponibilă pentru a susţine o creştere a muncii, au o rezervă contractilă mai mică şi folosesc mai multă energie liberă din hidroliza ATP pentru a susţine o creştere mai mică a muncii în cazul unei provocări mai mici. Pe baza unor experimente precum acestea în inima normală şi în modele animale de insuficienţă cardiacă care arată o relaţie între rezerva de energie prin intermediul sistemului CK şi rezerva contractilă a inimii, se pare că scăderea rezervei de energie a inimii umane în deficienţă are o corelaţie funcţională similară. Inima care se defectează este „înfometată de energie" în ceea ce priveşte capacitatea sa de a resintetiza rapid ATP. Inima săracă în energie nu îşi poate recruta rezerva contractilă fără a cheltui o cantitate disproporţionată de energie.

O consecinţă a scăderii capacităţii de creştere a sintezei de ATP, indiferent de cauză, este riscul ridicat de defecţiune mecanică acută în timpul unei creşteri bruşte a stării de lucru, un hipoxic.

sau insultă ischemică, sau o aritmie. O demonstraţie a susceptibilităţii mai mari a inimii sărace energetic la stresul acut este rata mai rapidă de pierdere a performanţei sistolice în timpul ischemiei cu flux zero în inimile izolate de şoarece cu deficit de gene MM- şi sMtCK.110 Un alt exemplu este arătat de studiile infarctului miocardic la şobolan. 18% (un profil nu spre deosebire de fenotipul insuficienţei cardiace) la şobolani prin hrănirea lor cu analogul Cr acid P-guanidinopropionic, un inhibitor competitiv al CrT şi al reacţiei CK. Spre deosebire de inimile de şobolan martor care au supravieţuit infarctului miocardic acut, mortalitatea pe 24 de ore a şobolanilor cu un sistem CK-PCr grav compromis a fost de 100%.

INTERVENŢII PROIECTE PENTRU A ALTERA ENERGETICA ÎN INIMA DIN FACILE: NOI STRATEGII PENTRU TERAPIE

Există două lecţii importante de învăţat din această analiză a energeticii inimii în deficienţă utile pentru ghidarea tratamentului medicamentos al inimii decompensate. Prima lecţie este că inima defectuoasă are o rezervă limitată de energie şi, deşi poate creşte randamentul de lucru, o face cu un cost mai mare de contracţie. Acest lucru creşte susceptibilitatea la aritmie şi leziuni ischemice. Observaţiile clinice conform cărora pacienţii trataţi cu medicamente care cresc consumul de ATP pentru a susţine creşterile acute ale hemodinamicii au rezultate slabe pe termen lung, se explică cel mai simplu prin lipsa rezervei de energie pentru a susţine utilizarea crescută cronică a ATP. Cercetarea modalităţilor de creştere a performanţei sistolice sau de reducere a disfuncţiei diastolice prin manipularea funcţiei sarcomerului fără creşterea costului tensiunii merită sprijin. Studiile asupra fibrelor piele izolate din inimile explantate de la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată idiopatică (IDCM) trataţi fie cu carvedilol, fie cu metoprolol ilustrează acest punct.112 Tratamentul cu carvedilol a scăzut utilizarea ATP dependentă de tensiune, în timp ce metoprololul nu a îmbunătăţit economia contracţiei. Dezvoltarea activatorilor de miozină care nu măresc costul contracţiei este o strategie metabolică logică.

O altă abordare farmacologică urmăreşte să profite de creşterea mică a raportului dintre producţia de ATP şi O2 consumat pentru glucoză. Medicamentele care schimbă metabolismul de la FAO şi către metabolismul glucozei îmbunătăţesc eficienţa producţiei de ATP. Medicamente care vizează 3-cetoacil CoA tiolaza

**116 (3-KAT), ultima enzimă implicată în p-oxidarea (vezi Figura**

7-2), cum ar fi trimetazidina, deplasează metabolismul de la FAO şi s-au dovedit promiţătoare în conservarea ATP şi PCr în timpul ischemiei (vezi capitolul 50).5 Agenţii care vizează CPT-1, care transportă FA prin membrana mitocondrială internă - cum ar fi etomoxirul, perhexilina şi oxfenicina - toţi cresc consumul de glucoză CH7. Un corolar ar părea a fi că scăderea nivelurilor plasmatice de FA şi creşterea aportului de glucoză ar fi cardioprotector. Cu toate acestea, acesta poate să nu fie cazul. La pacienţii cu IDCM, depleţia acută de FA nu a redus OXPHOS şi eficienţa a scăzut, sugerând că atât glucoza, cât şi FA sunt necesare chiar şi pentru inima în deficienţă.113

Manipularea directă a nucleotidelor de adenină sau a bazinelor de Cr a fost evazivă din punct de vedere clinic. Remarcabil în acest sens este raportul care studiază hipertrofia ventriculară dreaptă experimentală114 care arată că tratamentul cu folat protejează împotriva pierderii nucleotidelor adeninei şi a disfuncţiei diastolice. Mecanismul de bază este nedefinit. Deoarece acidul folic este atât uşor disponibil, cât şi ieftin, strategii precum aceasta pot fi utile în încetinirea progresiei către eşec. De asemenea, au fost raportate efecte benefice ale furnizării de D-riboză, un precursor al ATP.115.

În orice strategie raţională, trebuie avut grijă să se potrivească intervenţia cu stadiul bolii. Diferitele căi pentru sinteza ATP sunt compromise în momente diferite în evoluţia hipertrofiei compensate spre necompensate. Pierderea sistemului de rezervă de energie susţinut de CK are loc mai întâi şi declanşează o creştere a glicolizei. Deoarece unele modele de hipertrofie nu arată nicio scădere a FAO atunci când consumul de glucoză creşte, se pare că scăderea sintezei de ATP prin FAO este ultima din acest trio care se schimbă. În mod ideal, intervenţiile concepute pentru a modifica căile metabolice trebuie să fie corelate cu stadiul disfuncţiei metabolice, analog cu clasele NYHA.

Trebuie făcute mult mai multe cercetări pentru a testa dacă remodelarea metabolică a inimii în deficienţă este stabilă sau se agravează odată cu insuficienţa cardiacă avansată, dacă creşterea consumului de glucoză (sau creşterea insuficientă a consumului de glucoză) sau scăderea consumului de acizi graşi este primară, dacă există un obiectiv molecular comun pentru toate tipurile de insuficienţă cardiacă şi dacă strategiile noi bazate pe cunoştinţele informate despre remodelarea metabolică umană îmi pot salva. Remodelarea „metabolomului remodelat" în inima în deficienţă ar avea un impact clinic semnificativ.

MULŢUMIRI

Autoarea doreşte să mulţumească Lindei Johnson pentru munca depusă de pregătire a acestui manuscris, în special pentru ilustraţii. Această activitate a fost susţinută parţial de fonduri de cercetare de la Departamentul de Medicină, Spitalul Brigham şi Womens şi National Institutes of Health.

REFERINŢE

deGoma, EM, Vagelos, RH, Fowler, MB, et al. (2006). Terapii emergente pentru managementul insuficienţei cardiace decompensate: de la bancă la pat. J Am Coll Cardiol, 48, 2397-2409.

Dyck, JRB şi Lopaschuk, GD (2006). Alterările AMPK în fiziologia şi patologia cardiacă: inamic sau aliat?. J Physiol, 574(1), 95-112.

Dzeja, PP, Chung, S. şi Terzic, A. (2007). Integrarea circuitelor adenilat kinazei, glicolitic şi glicogenolitic în energia celulară. În V. Saks (Ed.). Bioenergetica sistemului molecular: energie pentru viaţă. Weinheim, Germania: Wiley-VCH.

Finck, BN şi Kelly, DP (2006). Coactivatori PGC-1: regulatori inductibili ai metabolismului energetic în sănătate şi boală. J Clin Invest, 116(3), 615-622.

Fragasso, G. (2007). Inhibarea metabolismului acizilor graşi liberi ca ţintă terapeutică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Clin Pract, 61(4), 603-610.

Gustafsson, AB şi Gottlieb, RA (2007). Mitocondriile inimii: porţile vieţii şi ale morţii. Cardiovasc Res, 77, 334-343.

Huss, JM şi Kelly, DP (2004). Semnalizarea receptorilor nucleari şi energia cardiacă. Circ Res, 95(6), 568-578.

Huss, JM şi Kelly, DP (2005). Metabolismul energetic mitocondrial în insuficienţa cardiacă: o chestiune de echilibru. J Clin Invest, 115(3), 547-555.

Ingwall, JS (2006). Energetica inimii defectuoase: noi perspective folosind modificarea genetică la şoarece. Archives Des Maladies Du Coeur Et Des vaisseaux, 99(9), 839-847.

Ingwall, JS şi Weiss, RG (2004). Este înfometată energia inimii care eşuează? Circ Res, 95(2), 135-145.

Ingwall, JS (2006). Pe ipoteza că inima care eşuează este înfometată de energie: lecţii învăţate din metabolismul ATP şi al creatinei. Curr Hypertens Rep, 8(6), 457-464.

Kodde, IF, van der Stok, J., Smolenski, RT, şi colab. (2006). Reglarea metabolică şi genetică a preferinţei substratului energetic cardiac. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 146, 26-39.

Liu, T. şi O'Rourke, B. (2009). Reglarea Ca2+ mitocondrial şi efectele sale asupra energiei şi echilibrului redox în inima normală şi în deficienţă. J Bioener Biomembr, 41(2), 127-132.

Maack, C. şi O'Rourke, B. (2007). Cuplajul excitaţie-contracţie şi energia mitocondrială. Basic Res Cardiol, 102, 369-392.

Marin-Garcia, J., & Goldenthal, MJ (2008). Centralitatea mitocondrială în insuficienţa cardiacă. Heart Fail Rev, 13, 137-150.

Neubauer, S. (2007). Inima slăbită — un motor fără combustibil. N Engl J Med, 356(11), 1140-1151.

Stanley, WC, Recchia, FA şi Lopaschuk, GD (2005). Metabolismul substratului miocardic în inima normală şi insuficientă. Physiol Rev, 85(3), 1093-1129.

Taegtmeyer, H., Wilson, CR, Razeghi, P., et al. (2005). Energetică metabolică şi genetică în inimă. Ann NY Acad Sci, 1047, 208-218.

Taha, M. şi Lopaschuk, GD (2007). Alterări ale metabolismului energetic în cardiomiopatii. Ann Med, 39(8), 594-607.

Tsutsui, H. (2006). Stresul oxidativ mitocondrial şi insuficienţa cardiacă. Intern Med, 45(13), 809-813.

van Bilsen, M., Smeets, PJ, Gilde, AJ, et al. (2004). Remodelarea metabolică a inimii în deficienţă: sindromul de epuizare cardiacă? Cardiovasc Res, 61(2), 218-226.

Ventura-Clapier, RF, Garnier, A., & Veksler, V. (2004). Metabolismul energetic în insuficienţa cardiacă. J Physiol, 555, 1-15.

Young, LH, Li, J., Baron, SJ, şi colab. (2005). Protein kinaza activată de AMP: o cale cheie de semnalizare a stresului în inimă. Trends Cardiovasc Med, 15(3), 110-118.

Bittl, JA şi Ingwall, JS (1985). Vitezele de reacţie ale creatinkinazei şi sintezei ATP în inima izolată de şobolan. Un studiu de transfer de magnetizare RMN 31P. J Biol Chem, 260(6), 3512-3517.

De Sousa, E., Veksler, V., Minajeva, A., et al. (1999). Alterări subcelulare ale creatinkinazei. Implicaţii în insuficienţa cardiacă. Circ Res, 85(1), 68-76.

Balaban, RS, Kantor, HL, Katz, LA, et al. (1986). Relaţia dintre lucru şi metabolitul fosfat în inima mamiferelor ritmate in vivo. Science, 232(4754), 1121-1123.

Gong, G., Liu, J., Liang, P., şi colab. (2003). Capacitatea de oxidare în inimile în deficienţă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 285, 541-548.

Ingwall, JS (2002). ATP şi inima. Boston: Kluwer Academic, Norwell MA.

Ingwall, JS, Kramer, MF, Fifer, MA, et al. (1985). Sistemul creatin kinazei în miocardul uman normal şi bolnav. N Engl J Med, 313(17), 1050-1054.

Nascimben, L., Ingwall, JS, Pauletto, P., et al. (1996). Sistemul creatin kinazei în miocardul uman defectuos şi nedefectuos. Circulation, 94(8), 1894-1901.

Tian, R., Nascimben, L., Kaddurah-Daouk, R., et al. (1996). Epuizarea rezervei de energie prin reacţia creatinkinazei în timpul evoluţiei insuficienţei cardiace la hamsterii cardiomiopatici. J Mol Cell Cardiol, 28(4), 755-765.

Degens, H., de Brouwer, KF, Gilde, AJ, et al. (2006). Metabolismul cardiac al acizilor graşi este păstrat în inima de şobolan hipertrofică compensată. Basic Res Cardiol, 101(1), 17-26.

Lei, B., Lionetti, V., Young, ME, et al. (2004). Reglarea scăzută paradoxală a căii de oxidare a glucozei, în ciuda fluxului îmbunătăţit în insuficienţa cardiacă severă. J Mol Cell Cardiol, 36(4), 567-576.

Sorokina, N., O'Donnell, JM, McKinney, RD, et al. (2007). Recrutarea căilor compensatorii pentru a susţine fluxul oxidativ cu activitate redusă a carnitinei palmitoiltransferazei I caracterizează ineficienţa metabolismului energetic în inimile hipertrofiate. Tiraj, 115, 2033-2041.

Osorio, JC, Stanley, WC, Linke, A., şi colab. (2002). Deteriorarea oxidării acizilor graşi miocardici şi expresia redusă a proteinei a receptorului X alfa retinoidului în insuficienţa cardiacă indusă de stimulare. Circulation, 106(5), 606-612.

O'Donnell, JM, Fields, AD, Sorokina, N., et al. (2008). Absenţa oxidării endogene a lipidelor în insuficienţa cardiacă în stadiu incipient expune limite în stocarea şi turnover-ul lipidelor. J Mol Cell Cardiol, 44(2), 315-322.

Nain, S., Ling, B., Alcorn, J., şi colab. (2008). Factori biochimici care limitează energia miocardică într-un genotip de pui selectat pentru creştere rapidă. Comp Biochem Physiol, 149(1), 36-43.

Shen, W., Asai, K., Uechi, M., et al. (1999). Pierderea progresivă a ATP miocardic din cauza unei pierderi de purine totale în timpul dezvoltării insuficienţei cardiace la câini: un rol compensator pentru pierderea paralelă de creatină. Tiraj, 100, 2113-2118.

Zimmer, HG, Trendelenburg, C., Kammermeier, H., et al. (1973). Sinteza de novo a nucleotidelor miocardice de adenină la şobolan. Acceleraţie în timpul recuperării din deficienţa de oxigen. Circ Res, 32(5), 635-642.

Wu, F., Zhang, J. şi Beard, DA (2009). Fenomenele observate experimental privind energia cardiacă în insuficienţa cardiacă reiese din simulări ale metabolismului cardiac. Proc Natl Acad Sci USA, 106(17), 7143-7148.

Neill, WA şi Ingwall, JS (1986). Stabilizarea unei tulburări a metabolismului adenozin trifosfat în timpul ischemiei parţiale susţinute în inima câinelui. J Am Coll Cardiol, 8(4), 894-900.

Bishop, SP şi Altschuld, RA (1970). Creşterea metabolismului glicolitic în hipertrofia cardiacă şi insuficienţă congestivă. Am J Physiol, 218(1), 153-159.

Abraham, MR, Selivanov, VA, Hodgson, DM, et al. (2002). Cuplarea energiei celulare cu detectarea metabolică a membranei. Semnalizarea integrativă prin fosfotransferul creatin kinazei perturbată de knock-out-ul genei M-CK. J Biol Chem, 277(27), 24427-24434.

Hoyer, K., Krenz, M., Robbins, J., şi colab. (2007). Schimbările izoenzimelor lanţului greu al miozinei din inima şoarecelui au ca rezultat creşterea eficienţei energetice. J Mol Cell Cardiol, 42(1), 214-221.

Radke, MH, Peng, J., Wu, Y., şi colab. (2007). Deleţia ţintită a regiunii N2B titinei duce la disfuncţie diastolică şi atrofie cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 104(9), 3444-3449.

Allard, MF, Parsons, HL, Saeedi, R., et al. (2007). AMPK şi adaptarea metabolică a inimii la suprasolicitarea presiunii. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292, 140-148.

Allard, MF, Schonekess, BO, Henning, SL şi colab. (1994). Contribuţia metabolismului oxidativ şi a glicolizei la producţia de ATP în inimile hipertrofiate. Am J Physiol, 267 (2 pt 2), H742-H750.

Nascimben, L., Ingwall, J., Lorell, B., şi colab. (2004). Mecanisme pentru creşterea glicolizei în inima hipertrofiată de şobolan. Hipertensiune arterială, 44, 662-667.

Neglia, D., De Caterina, A., Marraccini, P., et al. (2007). Rezerva metabolică miocardică afectată şi flexibilitatea selecţiei substratului în timpul stresului la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 293, H3270-H3278.

Tian, R., & Abel, ED (2001). Răspunsurile inimilor cu deficit de GLUT4 la ischemie subliniază importanţa glicolizei. Circulation, 103(24), 2961-2966.

Zhang, J., Duncker, DJ, Ya, X., şi colab. (1995). Efectul hipertrofiei ventriculare stângi secundară supraîncărcării cronice de presiune asupra captării miocardice transmurale de 2-deoxiglucoză. Un studiu spectroscopic RMN 31P. Circulation, 92, 1274-1283.

Zhang, J., Wilke, N., Wang, Y., şi colab. (1996). Consecinţele funcţionale şi bioenergetice ale remodelării ventriculare stângi postinfarct într-un nou studiu RMN model porcin şi 31P-MRS. Circulation, 94(5), 1089-1100.

Chandler, MP, Kerner, J., Huang, H., şi colab. (2004). Insuficienţa cardiacă de severitate moderată nu implică o reglare în jos a oxidării acizilor graşi miocardici. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287(4), H1538-H1543.

Tian, R., Musi, N., D'Agostino, J., et al. (2001). Creşterea activităţii protein kinazei activate de adenozin monofosfat în inimile de şobolan cu hipertrofie de supraîncărcare a presiunii. Circulaţie, 104(14), 1664-1669.

Luptak, I., Balschi, JA, Xing, Y., et al. (2005). Scăderea rezervei contractile şi metabolice în inimile receptor-alfa-nule activate de proliferator de peroxizomi poate fi salvată prin creşterea transportului şi utilizării glucozei. Circulation, 112(15), 2339-2346.

Liao, R., Jain, M., Cui, L., et al. (2002). Supraexprimarea GLUT1 specifică cardiacă previne dezvoltarea insuficienţei cardiace din cauza supraîncărcării presiunii la şoareci. Circulation, 106, 2125-2131.

Kong, SW, Bodyak, N., Yue, P., şi colab. (2005). Profiluri de expresie genetică în timpul hipertrofiei cardiace fiziologice şi patologice şi insuficienţei cardiace la şobolani. Physiol Genomics, 21, 31-42.

Murakami, Y., Zhang, Y., Cho, YK, şi colab. (1999). Oxigenarea miocardică în timpul stărilor de lucru ridicate la inimile cu remodelare postinfarct. Circulation, 99(7), 942-948.

Murray, AJ, Cole, MA, Lygate, CA, şi colab. (2008). Creşterea proteinelor de decuplare mitocondrială, decuplarea respiratorie şi scăderea eficienţei în inima de şobolan cu infarct cronic. J Mol Cell Cardiol, 44, 694-700.

Murray, AJ, Edwards, LM şi Clarke, K. (2007). Mitocondriile şi insuficienţa cardiacă. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 10, 704-711.

Sheeran, FL şi Pepe, S. (2006). Deficienţă de energie în inima în deficienţă: leagă specii reactive de oxigen crescute şi întreruperea ratei de fosforilare oxidativă. Biochim Biophys Acta, 1757, 543-552.

Martin, M., Gomez, MA, Guillen, F., şi colab. (2000). Deficienţe miocardice de carnitină şi carnitin palmitoiltransferază la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Biochim Biophys Acta, 1502, 330-336.

Rennison, JH, McElfresh, TA, Okere, IC şi colab. (2008). Activitatea îmbunătăţită a acil-CoA dehidrogenazei este asociată cu îmbunătăţirea funcţiei mitocondriale şi contractile în insuficienţa cardiacă. Cardiovasc Res, 79, 331-340.

Pound, KM, Sorokina, N., Ballal, K., şi colab. (2009). Competiţia substrat-enzimă atenuează fluxul anaplerotic suprareglat prin enzima malică în inima hipertrofiată de şobolan şi restabileşte conţinutul de triacilgliceride: atenuarea anaplerozei reglate în sens pozitiv în hipertrofie. Circ Res, 104(6), 805-812.

Puigserver, P. şi Spiegelman, BM (2003). Coactivator gamma 1 alfa (PGC-1 alfa): coactivator transcripţional şi regulator metabolic. Endocr Rev, 24(1), 78-90.

Garnier, AZJ, Fortin, D., N'Guessan, B., et al. (2009). Controlul prin factori circulanţi ai funcţiei mitocondriale şi a cascadei de transcripţie în insuficienţa cardiacă. Un rol pentru endotelina-1 şi angiotensina-II. Circ Heart Fail, (în presă).

Garnier, A., Fortin, D., Delomenie, C., et al. (2003). Factori de transcripţie mitocondriali deprimaţi şi capacitatea oxidativă la muşchii cardiaci şi scheletici cu defecţiune la şobolan. J Physiol, 551 (pt 2), 491-501.

Huss, JM, Imahashi, K., Dufour, CR, et al. (2007). Receptorul nuclear ERRa este necesar pentru adaptarea bioenergetică şi funcţională la suprasolicitarea presiunii cardiace. Cell Metab, 6, 25-37.

Sano, M., Izumi, Y., Helenius, K., et al. (2007). Menage a trois 1 este critic pentru funcţia transcripţională a coactivatorului PPARy 1. Cell Metab, 5, 129-142.

Sano, M., Wang, SC, Shirai, M., et al. (2004). Activarea Cdk9 cardiacă reprimă PGC-1 şi conferă o predispoziţie la insuficienţă cardiacă. EMBO J, 23(17), 3559-3569.

Burkart, EM, Sambandam, N., Han, X., şi colab. (2007). Receptorii nucleari PPARp/a şi PPARa direcţionează programe de reglare metabolică distincte în inima şoarecelui. J Clin Invest, 117(12), 3930-3939.

Son, NH, Park, TS, Yamashita, H., şi colab. (2007). Expresia cardiomiocitelor a PPARy duce la disfuncţie cardiacă la şoareci. J Clin Invest, 117(10), 2791-2801.

Dufour, CR, Wilson, BJ, Huss, JM, et al. (2007). Orchestrarea la nivelul genomului a funcţiei cardiace de către receptorii nucleari orfani ERRa şi y. Cell Metab, 5, 345-356.

Alaynick, WA, Kondo, RP, Xie, W., şi colab. (2007). ERRy direcţionează şi menţine tranziţia către metabolismul oxidativ în inima postnatală. Cell Metab, 6, 13-24.

Arany, Z., He, H., Lin, J., şi colab. (2005). Coactivatorul transcripţional PGC-1a controlează starea energetică şi funcţia contractilă a muşchiului cardiac. Cell Metab, 1, 259-271.

Lehman, JJ, Boudina, S., Banke, NH, et al. (2008). Coactivatorul transcripţional PGC-1a este esenţial pentru oxidarea maximă şi eficientă a acizilor graşi mitocondriali cardiaci şi homeostazia lipidelor. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 295(1), H185-H196.

Arany, Z., Novikov, M., Chin, S., şi colab. (2006). Constricţia aortică transversală duce la insuficienţă cardiacă accelerată la şoarecii care nu au coactivatorul PPARy 1a. Proc Natl Acad Sci USA, 103(26), 10086-10091.

Hansson, A., Hance, N., Dufour, E., şi colab. (2004). O schimbare a metabolismului precede creşterea biogenezei mitocondriale în inimile de şoarece cu deficit de lanţ respirator. Proc Natl Acad Sci USA, 101(9), 3136-3141.

van den Bosch, BJ, van den Burg, CM, Schoonderwoerd, K., et al. (2005). Absenţa regională a mitocondriilor care provoacă epuizarea energiei în miocardul şoarecilor knockout proteinei LIM musculare. Cardiovasc Res, 65(2), 411-418.

Saupe, KW, Spindler, M., Hopkins, JC, et al. (2000). Consecinţele cinetice, termodinamice şi de dezvoltare ale ştergerii izoenzimelor creatin kinazei din inimă. Cinetica de reacţie a izoenzimelor creatin kinazei din inima intactă. J Biol Chem, 275(26), 19742-19746.

Saupe, KW, Spindler, M., Tian, R., et al. (1998). Energetică cardiacă afectată la şoareci care nu au izoenzime specifice muşchilor ale creatinkinazei. Circ Res, 82(8), 898-907.

Lehman, JJ, Barger, PM, Kovacs, A., et al. (2000). Receptorul gamma coactivator-1 activat de proliferator de peroxizomi promovează biogeneza mitocondrială cardiacă. J Clin Invest, 106(7), 847-856.

Russell, LK, Mansfield, CM, Lehman, JJ şi colab. (2004). Inducerea specifică cardiacă a receptorului gamma coactivator-1a activat de proliferatorul peroxizomului coactivator transcripţional promovează biogeneza mitocondrială şi cardiomiopatia reversibilă într-o manieră dependentă de stadiul de dezvoltare. Circ Res, 94(4), 525-533.

Shen, W., Spindler, M., Higgins, M., şi colab. (2005). Scăderea nivelurilor de creatină şi modificările izoenzimei creatin kinazei în inima în deficienţă sunt reversibile: reglare post-transcripţională complexă a componentelor sistemului CK. J Mol Cell Cardiol, 39(3), 537-544.

Tian, R., Christe, ME, Spindler, M., et al. (1997). Rolul MgADP în dezvoltarea disfuncţiei diastolice în inima intactă de şobolan care bate. J Clin Invest, 99(4), 745-751.

Tian, R., Nascimben, L., Ingwall, JS, et al. (1997). Eşecul de a menţine o concentraţie scăzută de ADP afectează funcţia diastolică în inimile de şobolan hipertrofiate. Circulation, 96(4), 1313-1319.

Herrmann, G. şi Decherd, M. (1939). Natura chimică a insuficienţei cardiace. Ann Intern Med, 12, 1233-1244.

Pool, PE, Spann, JF, Jr., Buccino, RA, et al. (1967). Fosfatul miocardic de mare energie se depozitează în hipertrofia cardiacă şi insuficienţă cardiacă. Circ Res, 21(3), 365-373.

Ingwall, JS (1984). Miocardul hipertrofiat acumulează izoenzima MB-creatin kinaza. Eur Heart J, 5 (suppl. F), 129-139.

Sykut-Cegielska, J., Gradowska, W., Mercimek-Mahmutoglu, S., et al. (2004). Caracteristicile biochimice şi clinice ale sindroamelor cu deficit de creatină. Acta Biochim Pol, 51(4), 875-882.

Neubauer, S., Remkes, H., Spindler, M., şi colab. (1999). Reglarea descendentă a co-transportatorului Na(+)-creatinei în miocardul uman defectuos şi în insuficienţa cardiacă experimentală. Tiraj, 100, 1847-1850.

Ten Hove, M., Chan, S., Lygate, C., şi colab. (2005). Mecanisme de epuizare a creatinei în inima de şobolan cu defecţiune cronică. J Mol Cell Cardiol, 38(2), 309-313.

Cullen, ME, Yuen, AH, Felkin, LE, et al. (2006). Expresia miocardică a genei argininei:glicină amidinotransferazei este crescută în insuficienţa cardiacă şi normalizată după recuperare: implicaţii potenţiale pentru sinteza locală de creatină. Circulaţie, 114(suppl. 1), I16-I20.

Braissant, O., Henry, H., Villard, AM, et al. (2005). Sinteza şi transportul creatinei în timpul embriogenezei de şobolan: expresia spaţio-temporală a AGAT, GAMT şi CT1. BMC Dev Biol, 5(1), 9.

Boehm, E., Chan, S., Monfared, M., et al. (2003). Activitatea şi conţinutul transportorului de creatină în inima şobolanului suplimentată şi epuizată de creatină. Am J Physiol Endocrinol Metab, 284(2), E399-E406.

Strutz-Seebohm, N., Shojaiefard, M., Christie, D., et al. (2007). PIKfyve în reglarea mediată de SGK1 a transportorului de creatină SLC6A8. Cell Physiol Biochem, 20(6), 729-734.

Weiss, RG, Chatham, JC, Georgakopolous, D., şi colab. (2002). O creştere a raportului PCr/ATP miocardic la şoarecii GLUT4 nul. FASEB J, 16(6), 613-615.

Tran, TT, Dai, W. şi Sarkar, HK (2000). Ciclosporina A inhibă absorbţia de creatină prin modificarea expresiei de suprafaţă a transportorului de creatină. J Biol Chem, 275(46), 35708-35714.

Pinz, I., Ostroy, SE, Hoyer, K., et al. (2008). Pierderea de energie indusă de calcineurină într-un model de şoarece transgenic de insuficienţă cardiacă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 294(3), H1459-H1466.

Weiss, RG, Gerstenblith, G. şi Bottomley, PA (2005). Fluxul de ATP prin creatinkinaza în inima umană normală, stresată şi eşuată. Proc Natl Acad Sci USA, 102(3), 808-813.

ten Hove, M., Lygate, CA, Fischer, A., et al. (2005). Rezervă inotropă redusă şi susceptibilitate crescută la ischemie cardiacă/leziune de reperfuzie la şoarecii knockout cu guanidinoacetat-N-metiltransferază cu deficit de fosfocreatina. Circulation, 111(19), 2477-2485.

Wallis, J., Lygate, CA, Fischer, A., şi colab. (2005). Concentraţiile supranormale de creatină şi fosfocreatină miocardică duc la hipertrofie cardiacă şi insuficienţă cardiacă: informaţii de la şoarecii transgenici care supraexprimă transportor de creatină. Circulation, 112(20), 3131-3139.

Crozatier, B., Badoual, T., Boehm, E., et al. (2002). Rolul creatin kinazei în cuplarea excitaţie-contracţie cardiacă: studii la şoareci cu deficienţă de creatin kinază. FASEB J, 16(7), 653-660.

Nahrendorf, M., Streif, JU, Hiller, KH, et al. (2006). RMN-ul cardiac funcţional multimodal la şoarecii cu deficit de creatin kinază dezvăluie anomalii subtile ale perfuziei şi mecanicii miocardice. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 290(6), H2516-H2521.

Lygate, CA, Hunyor, I., Medway, D., şi colab. (2009). Fenotipul cardiac al şoarecilor knockout creatin kinazei mitocondriale este modificat pe un fundal genetic pur C57BL/6. J Mol Cell Cardiol, 46(1), 93-99.

Park, SJ, Zhang, J., Ye, Y., şi colab. (2002). Exprimarea creatinkinazei miocardice după suportul dispozitivului de asistare a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 39(11), 1773-1779.

Smith, SH, Kramer, MF, Reis, I., şi colab. (1990). Modificări regionale ale creatinkinazei şi mărimii miocitelor în hipertrofia cardiacă hipertensivă şi nehipertensivă. Circ Res, 67(6), 1334-1344.

Janssen, E., Dzeja, PP, Oerlemans, F., et al. (2000). Deleţia genei adenilat kinazei 1 perturbă economia energetică musculară în ciuda rearanjamentului metabolic. EMBO J, 19(23), 6371-6381.

Tian, R., & Ingwall, JS (1996). Baza energetică pentru reducerea rezervei contractile în inimile izolate de şobolan. Am J Physiol, 270 (4 pt 2), H1207-H1216.

Hopkins, J., Miao, W. şi Ingwall, J. (1998). Efecte paradoxale ale deleţiei creatinkinazei asupra funcţiei sistolice şi diastolice în ischemie. Circulation, 98(17), I-758.

Horn, M., Remkes, H., Stromer, H., şi colab. (2001). Depleţia cronică a fosfocreatinei de către analogul creatinei beta-guanidinopropionat este asociată cu o mortalitate crescută şi pierderea de ATP la şobolani după infarct miocardic. Circulation, 104(15), 1844-1849.

Brixius, K., Lu, R., Boelck, B., et al. (2007). Tratamentul cronic cu carvedilol îmbunătăţeşte consumul de ATP dependent de Ca(2+) în preparatele cu fibre triton X-skinned ale miocardului uman. J Pharmacol Exp Ther, 322(1), 222-227.

Tuunanen, H., Engblom, E., Naum, A., şi colab. (2006). Epuizarea acizilor graşi liberi scade acut activitatea cardiacă şi eficienţa în insuficienţa cardiacă cardiomiopatică. Circulation, 114(20), 2130-2137.

Lamberts, RR, Caldenhoven, E., Lansink, M., et al. (2007). Conservarea funcţiei diastolice în hipertrofia ventriculară dreaptă indusă de monocrotalină la şobolani. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 293(3), H1869-H1876.

Maccarter, D., Vijay, N., Washam, M., şi colab. (2008). D-riboza ajută la pacienţii cu insuficienţă cardiacă ischemică avansată. Int J Cardiol, 137, 79-80.

Liao, R., Nascimben, L., Friedrich, J., et al. (1996). Scăderea rezervei de energie într-un model animal de cardiomiopatie dilatată. Relaţia cu performanţa contractilă. Circ Res, 78(5), 893-902.

Ingwall, JS (2002). ATP şi inima: o privire de ansamblu. ATP şi inima. Norwell, Mass: Kluwer Academic.

CAPITOLUL 8

Mecanisme moleculare şi celulare pentru recuperarea miocardică

Veli K. Topkara şi Douglas L. Mann

Studiile clinice au arătat că terapiile medicale şi cu dispozitive care reduc morbiditatea şi mortalitatea insuficienţei cardiace conduc, de asemenea, la o recuperare a miocardului insuficienţă (caseta 8-1), care se caracterizează anatomic printr-o revenire a volumului şi a masei ventriculului stâng (VS) la valori normale (vezi capitolul 15) şi o schimbare a relaţiei dintre volumul diastolic VS şi presiunea terminală diastolică stângă (figura 8-1). În lipsa unui termen mai bun, procesul de recuperare a miocardului, care cuprinde o multitudine de modificări la nivel molecular, celular, tisular şi de organ, a fost denumit „remodelare inversă". în urma terapiei farmacologice sau cu dispozitive. Importanţa înţelegerii acestor

schimbări la nivel molecular de bază este că ele pot duce la identificarea de noi ţinte terapeutice pentru tratarea/reversarea insuficienţei cardiace.

În anii 1980 şi începutul anilor 1990, se credea în general că, odată ce inima a devenit semnificativ dilatată, nicio formă de terapie nu ar putea inversa acest proces într-un mod semnificativ, ceea ce a condus la conceptul general acceptat de cardiomiopatie ireversibilă, în stadiu terminal. Conceptul de remodelare inversă a apărut la începutul anilor 1990, pe baza unor cazuri anecdotice ale pacienţilor care au prezentat o recuperare substanţială a funcţiei ventriculare după descărcarea mecanică cu dispozitive de asistenţă ventriculară stângă (LVAD). inimi de la pacienţi care au suferit suport LVAD2, ceea ce implică faptul că inima nu a fost pur şi simplu descărcată, ci mai degrabă că au existat modificări fundamentale în proprietăţile biologice ale inimii care au permis ventriculului să revină la dimensiunea şi forma normală. Aceste observaţii timpurii cu dispozitive au fost apoi oglindite de studii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au fost trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi p-blocante, la care au existat scăderi semnificative ale volumului diastolic VS, în comparaţie cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo5-7. invariabil în deces sau transplant cardiac şi a stimulat un interes mai mare pentru înţelegerea proceselor biologice care sunt responsabile pentru restabilirea structurii şi funcţiei cardiace normale.

Acum se recunoaşte că „remodelarea inversă" sau recuperarea miocardică poate fi recunoscută şi definită printr-o serie de modificări care apar în interiorul cardiocitelor (adică, celulele cardiace rezidente, inclusiv miocite cardiace, fibroblaste, celule endoteliale), în compoziţia miocardului VS şi în geometria ventriculului stâng (casa poate duce în cele din urmă la îmbunătăţirea funcţiei ventriculare). şi chiar recuperarea clinică susţinută din insuficienţa cardiacă în cazuri selectate. Cu toate acestea, subliniază faptul că multe dintre modificările celulare şi moleculare care apar în timpul procesului de recuperare a miocardului apar în absenţa recuperării clinice susţinute a pacientului. Motivele acestei observaţii sunt necunoscute, dar se pot referi la o masă inadecvată de miocite cardiace care sunt necesare pentru a susţine o funcţie adecvată a pompei VS. Deşi s-a cheltuit timp şi efort considerabil de cercetare

**semnalizarea 120 p-adrenergică şi citoscheletul, toate acestea putând interacţiona într-un mod extrem de complex în miocitul cardiac pentru a produce disfuncţie contractilă. În secţiunea care urmează, vom trece în revistă literatura experimentală şi clinică, care sugerează că modificările biologiei şi contractilitatea miocitelor cardiace defectuoase sunt**

CH 8 reversibil în urma terapiilor farmacologice convenţionale şi/sau a tratamentului cu dispozitive cardiace, inclusiv LVAD, terapia de resincronizare cardiacă (CRT) şi dispozitive de suport cardiac (Tabelul 8-1).

**CASETA 8-1 Metode farmacologice, dispozitive şi chirurgicale care duc la remodelarea inversă**

**Remodelare inversă farmacologică**

**P-blocante***

inhibitori ECA*

Blocante ale receptorilor de angiotensină* Antagonişti aldosteronului*

Hidralazină/izosorbid*

**Remodelare inversă bazată pe dispozitiv**

Dispozitive mecanice de asistenţă circulatorie

Pulsând*

Continuu*

Terapie de resincronizare cardiacă*

Dispozitive de suport cardiac

**Remodelare chirurgicală inversă**

Revascularizare miocardică Ventriculectomie parţială

Reconstrucţie ventriculară chirurgicală (SVR)

Repararea valvei mitrale

Hipertrofia miocitelor cardiace

Una dintre componentele esenţiale ale procesului de remodelare a VS este dezvoltarea hipertrofiei miocitelor cardiace, care se caracterizează morfologic prin adăugarea de sarcomere în serie sau paralelă ca răspuns la suprasolicitarea hemodinamică, ducând la dezvoltarea hipertrofiei excentrice sau concentrice, respectiv (Figura 8-2). Deşi informaţiile sunt limitate, există dovezi că regresia hipertrofiei miocitelor care are loc după descărcarea hemodinamică este însoţită de modificări ale nivelurilor de activare şi/sau activitate ale protein kinazelor care sunt legate de creşterea celulelor, inclusiv kinaza reglată extracelulară-1 (ERK-1) şi ERK-2, p38-3 şi regulator negativ al SK-138 (figura 16P38). hipertrofie) şi factori de transcripţie (GATA4) care sunt legaţi de creşterea hipertrofică.17 Sprijin suplimentar pentru conceptul de reversibilitate a hipertrofiei miocitelor cardiace a fost demonstrat în mod repetat în studii de intervenţie farmacologică pe modele animale de insuficienţă cardiacă, care au arătat că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei şi p-

blocantele pot inversa utilizarea hipertrofiei cardiace remodelate.1281 LVAD-urile la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal ne-au extins foarte mult înţelegerea procesului de remodelare inversă la nivel celular la oamenii cu insuficienţă cardiacă (vezi şi capitolul 56). Studiile clinice de la pacienţi supuşi implantării LVAD au arătat în mod constant o regresie a hipertrofiei miocitelor cu suport circulator mecanic (Figura 8-4),17,21-25, deşi un studiu a demonstrat o uşoară creştere a diametrului miocitelor.26 În mod similar, tratamentul cu dispozitive de suport cardiac a redus semnificativ în mod semnificativ insuficienţa cardiacă miocitelor. timp de 3 luni s-a demonstrat că atenuează creşterea miocitelor cardiace la unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă.28

**FIGURA 8-1 Relaţia-volum presiune ventriculară finală diastolică, deplasată iniţial spre dreapta în insuficienţa cardiacă, se schimbă, în timp, înapoi spre normal. A, Relaţii medii ale volumului presiunii finale-diastolice de la inimile umane normale, de la inimi care nu sunt susţinute cu LVAD, inimi susţinute cu un LVAD pentru mai puţin de 40 de zile şi inimi susţinute cu un LVAD pentru mai mult de 40 de zile. B, Dimensiunea inimii, indexată cu V30, volumul necesar pentru a atinge o presiune diastolică finală de 30 mm Hg în funcţie de durata suportului LVAD de la inimile individuale (vezi insertul pentru cheia simbolului). De asemenea, sunt afişate valorile de la inimile normale şi de la inimile care nu sunt acceptate de LVAD. La baza reducerii dimensiunii inimii se află regresia hipertrofiei celulare. C, Secţiune transversală a miocardului uman normal. D, In insuficienta cardiaca cronica miocitele sunt marcat hipertrofice. E, După suportul LVAD, hipertrofia miocardică VS regresează (area secţiunii transversale a miocitelor individuale este redusă). Se observă, de asemenea, o creştere a fibrozei interstiţiale. Toate probele de miocard utilizate pentru CE au fost fixate într-o stare neîncărcată. (De la Madigan JD, Barbone A, Choudhri AF, et al. Cursul de timp al remodelării inverse a ventriculului stâng în timpul sprijinului cu un dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:902-908.)**

MicroARN-urile (miARN-urile) sunt ARN-uri necodificatoare care reglează expresia genelor la nivel posttranscripţie prin promovarea degradării ARNm sau prin inhibarea translaţiei proteinelor din ARNm. Studii recente au identificat un rol potenţial important pentru miARN-uri în ceea ce priveşte modularea creşterii hipertrofice cardiace în inimă.29 Prin urmare, este de interes faptul că atât în modelele de şobolan de descărcare mecanică, cât şi în inimile umane care au fost susţinute cu LVADs există o revenire a nivelului de exprimare a miARN-urilor către valori normale.30-31 Matkovich şi colab. a scăzut expresia miR-195 în comparaţie cu pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal.31 Având în vedere că supraexprimarea miR-195 in vitro a fost capabilă să inducă creşterea hipertrofică în cardiomiocitele ventriculare neonatale şi că şoarecii transgenici cu supraexpresie cardiacă restricţionată a miR-195 au avut o creştere dramatică a mărimii miocitelor normale, comparativ cu miR-193, a contribuit la inversarea dimensiunii normale a miocitelor193. fenotipul insuficientei cardiace. Luate împreună, agregatul

**CASETA 8-2 Prezentare generală a procesului de remodelare inversă**

**Inversarea defectelor miocitelor**

Hipertrofie

Expresia genelor fetale

**Desensibilizare p-adrenergică**

Miocitoliza

Cuplarea excitaţie-contracţie Proteinele citoscheletice

**Inversarea defectelor miocardice**

Modificări ale matricei extracelulare

Degradarea matricei

Fibroza de înlocuire

Angiogeneza

**Inversarea geometriei anormale a VS**

dilatarea VS

subţierea peretelui LV

Incompetenţa valvei mitrale Datele experimentale şi clinice sugerează că hipertrofia miocitelor cardiace care apare în insuficienţa cardiacă este un proces reversibil, care a dat naştere conceptului de „plasticitate" fenotipului miocitelor cardiace hipertrofiate/deficiente (revizuit în Swynghedauw33).

Expresia genei miocitelor

Modificările morfologice care apar într-un miocit cardiac hipertrofiat sunt însoţite de o serie de modificări ale biologiei miocitelor care sunt secundare reactivării portofoliilor de gene, inclusiv peptide natriuretice atriale sau de tip B (ANP, BNP), lanţul greu al miozinei P (P-MHC) şi a-actinei a-scheletice postnatale, care nu sunt exprimate în mod normal SK. Reactivarea acestor gene fetale, aşa-numitul program de gene fetale, este, de asemenea, însoţită de reglarea în jos a unui număr de gene, în special a reticulului sarcoendoplastic Ca2+ ATPaza (SERCA) şi a-MHC, care sunt exprimate în mod normal în inima adultului. Literatura existentă sugerează că multe dintre modificările expresiei genelor sunt reversibile cu terapiile farmacologice care s-au dovedit că îmbunătăţesc rezultatele pacienţilor. Tratamentul cu inhibitori ai ECA sau ARA au fost asociate cu o creştere a a-MHC şi o scădere a P-MHC la nivel transcripţional în modelele experimentale de insuficienţă cardiacă. cea a SERCA şi a-MHC la nivelul ARNm (Figura 8-5).36

S-au observat, de asemenea, modificări ale expresiei genice anormale cu utilizarea dispozitivelor mecanice de asistență circulatorie (Tabelul 8-2). De exemplu, când profilarea expresiei genelor a fost efectuată la pacienții cu transplant înainte și după suportul LVAD, a existat o reducere semnificativă a P-MHC, a-SKA și BNP la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică care au primit suport LVAD, în timp ce nu au fost observate diferențe la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. în expresia unei varietăți de gene sarcomere în inimile pacienților cu cardiomiopatie ischemică și neischemică susținută de LVAD, în timp ce expresia ARNm P-MHC a fost redusă, în concordanță cu rapoartele anterioare.38 Într-o cohortă selectată

B

**FIGURA 8-2 Modele de hipertrofie a miocitelor cardiace. A, Morfologia miocitelor cardiace ca răspuns la presiunea hemodinamică și supraîncărcarea de volum. Modificări distincte fenotipic ale morfologiei miocitelor apar ca răspuns la tipul de supraîncărcare hemodinamică care este suprapusă. Când supraîncărcarea se datorează preponderent creșterii presiunii, creșterea stresului peretelui sistolic duce la adăugarea paralelă de sarcomere și lărgirea miocitelor cardiace. Când supraîncărcarea se datorează preponderent unei creșteri a volumului ventricular, creșterea stresului peretelui diastolic duce la adăugarea în serie a sarcomerelor și, astfel, la prelungirea miocitelor cardiace. B, Modelul de remodelare cardiacă care apare ca răspuns la suprasolicitarea hemodinamică depinde de natura stimulului incitator. Când supraîncărcarea se datorează preponderent creșterii presiunii (de exemplu, cu hipertensiune arterială sistemică sau stenoză aortică), creșterea stresului peretelui sistolic duce la adăugarea paralelă de sarcomere și lărgirea miocitelor cardiace, rezultând hipertrofie cardiacă concentrică. Când supraîncărcarea se datorează în principal creșterii volumului ventricular, creșterea stresului peretelui diastolic duce la adăugarea în serie de sarcomere, alungirea miocitelor cardiace și dilatarea VS, care este denumită hipertrofie a camerei excentrice. (Modificat de la Hunter JJ, Chien KR. Căi de semnalizare pentru hipertrofie și insuficiență cardiacă. N Engl J Med 1999;341:1276; și Colucci WS, editor. Insuficiență cardiacă: funcție și disfuncție cardiacă, ed 2, Philadelphia, 1999, Medicina curentă; și modificat de la Mann Libby DL insuficienţa cardiacă. RO, Mann DL, et al, editorii Braunwald's heart disease, ed 8, Philadelphia, 2004, Elsevier.)**

a pacienților cu LVAD cu recuperare miocardică clinică care duce la explantarea dispozitivului, descărcarea mecanică a dus la creșterea expresiei proteice a lanțurilor grele și ușoare de miozină, tropomiozină și troponine I, C și T39. insuficiență.40 Biopsiile endomiocardice ventriculare stângi obținute de la pacienții cu insuficiență cardiacă care au fost supuși terapiei de resincronizare cardiacă (CRT) au evidențiat o creștere semnificativă a a-MHC și o scădere nesemnificativă a nivelurilor de ARNm p-MHC utilizând PCR cantitativă în timp real.41 Vayderheyden și colab. au demonstrat că CRT a dus la creșterea expresiei, expresia și expresia nivelului de ARNm-MHC a BNP-MHC. ARNm p-MHC la pacienții care s-au îmbunătățit clinic.42 Modificări ale expresiei genelor fetale nu au fost

observate la „nonresponders”, definite ca eşecul de a îmbunătăţi mai mult de 1 scor de clasă funcţională NYHA şi o creştere relativă mai mică de 25% a FE după 4 luni de terapie. Într-un model de câine de insuficienţă cardiacă indusă de microembolizare intracoronară, terapia cu dispozitiv de suport cardiac a dus la o revenire a p-MHC, a-MHC, ANP şi BNP la valorile observate la animalele operate simulat.43 Luate împreună, aceste date sugerează că atât terapiile cu medicamente, cât şi cu dispozitivele contribuie la inversarea programului genei fetale asociată cu funcţia anormală a contractului miotilului cardiac. Cu toate acestea, ceea ce nu este clar din literatura existentă este care dintre modificările anterioare este/sunt necesare şi/sau esenţiale pentru recuperarea miocardică.

Desensibilizare P-adrenergică

Una dintre semnăturile progresului insuficienţei cardiace este o reducere a densităţii receptorului p1-adrenergic, stimularea adenilat-ciclazei mediată de izoproterenol şi contracţia musculară stimulată de izoproterenol.12 Acest proces de desensibilizare p-AR indusă de agonist necesită fosforilarea receptorului ocupat de agonist de către enzima kimetosoadrenergică kimetosoadrenergică. (p-ARK1). După cum va fi discutat mai târziu, desensibilizarea p-AR poate fi inversată cu terapii farmacologice şi cu dispozitive care s-au dovedit că îmbunătăţesc rezultatele pacienţilor.

Într-un substudiu al studiului MDC (Metoprolol în Cardiomiopatie Dilatată), tratamentul cu metoprolol selectiv p1-blocant a dus la o creştere semnificativă a densităţii totale a receptorilor p în inimă. În mod interesant, carvedilolul nu a avut nici un efect asupra densităţii receptorului p-adrenergic (p-AR), în ciuda faptului că a fost asociat cu o îmbunătăţire marcată a funcţiei miocardice şi o reducere a activităţii adrenergice cardiace.44 Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, utilizarea inhibitorului ACE lisinopril a dus la o creştere semnificativă a insuficienţei cardiace a subsetului miocardic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. activitate adrenergică cardiacă iniţială ridicată.45

Normalizarea densităţii reduse a receptorilor p-adrenergici şi răspunsul inotrop îmbunătăţit la izoproterenol au fost demonstrate în mod consecvent în inimile cu defecţiuni susţinute de LVAD.46-48 Reactivitatea p-adrenergică îmbunătăţită cu suportul LVAD a fost asociată cu o scădere a nivelurilor de proteine GRK2 şi a activităţii totale GRK, dar nu s-au observat modificări semnificative ale nivelului de proteine şi GRK5 în urma unor modificări semnificative ale nivelului GRK5. Terapia CRT. După 4 luni de CRT, expresia receptorului p1-adrenergic a fost semnificativ supraregulată la nivel transcripţional la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.50 Tratamentul cu un dispozitiv de suport cardiac a dus la creşterea răspunsului inotrop la un model canin de insuficienţă cardiacă.51

Cuplaj excitaţie-contracţie

Modificările ciclului Ca2+ au fost strâns legate de disfuncţia contractilă miocardică în insuficienţa cardiacă. După cum sa discutat în capitolul 3, modificările în abundenţa proteinelor de reglare a Ca2+ critice, incluzând ATPaza sarcoplasmatică endoreticulară

Ca2+ (SERCA), receptorul de rianodină (RyR), canalul de calciu de tip L (LTCC) şi schimbătorul sarcolemal Na+/Ca2+ (NCX) joacă probabil un rol important în disfuncția contractilă a insuficienței cardiace a miocitei. Într-un model de şoarece transgenic de insuficiență cardiacă care supraexprimă tropomodulină, tratamentul cu p-blocante a dus la normalizarea SERCA şi NCX

LVAD - + - + - +

Phospho p44/42

Total p44/42

Elan fosfo-1

O

LVAD

Phospho p38

Total p38

Fosfo ATF-2

D

LVAD

Phospho JNK

Total JNK

Phospho c-jun

G

10.000 ± ~ 8000 sau 6000 4000

pe

2000

0

C

CH 8

**2**

**o**

I □- LVAD □ +LVAD

**tu**

**tu**

**O.**

**tu**

**-J**

**n " p**

ca'

**3**

**ui**

**JP**
**sau**
**n**
**P**

**B_**

p'

**FIGURA 8-3 Efectul suportului LVAD asupra nivelurilor de activare şi activitate ale p44/42, p38 şi JNK în prezenţa (n = 11) şi absenţa (n = 11) suportului LVAD. Panourile A, D şi G arată, respectiv, Western blot reprezentative pentru activarea p44/42, p38 şi JNK (linea superioară); total p44/42, p38 şi JNK (banda de mijloc); şi activitatea p44/42, p38 şi JNK (banda inferioară). Panourile B şi E arată, respectiv, rezultatele pentru datele de grup pentru activarea MAPK (fosforilare), care este exprimată ca raportul dintre intensitatea benzilor corespunzătoare p44/42 şi p38 fosforilate împărţit la intensitatea benzilor corespunzătoare p44/42 şi p38 totale. Panoul H arată rezultatele pentru datele de grup pentru JNK total înainte şi după LVAD. Panourile C, F şi I arată, respectiv, rezultatele pentru datele de grup pentru nivelurile de activitate p44/42, p38 şi JNK. Datele au fost cuantificate prin densitometrie cu scanare laser şi exprimate ca unităţi arbitrare. (Cheie: + = LVAD; - = fără LVAD; C = celule HeLa tratate cu 200 U/mL TNF timp de 15 minute (utilizat ca control pozitiv) (* indică P <.05 în comparaţie cu lipsa suportului LVAD) (Din Flesch M, Margulies KB, Mochmann HC şi colab. răspuns la descărcarea mecanică Circulation 2001;104(19):2273-2276.)**

nivelurile de proteine şi densitatea şi funcţia LTCC.52 fosforilarea RyR a fost neschimbată prin tratamentul cu p-blocante în acest model transgenic. Studiile clinice au arătat că tratamentul cu p-blocante are ca rezultat creşterea conţinutului miocardic de ARNm şi proteine SERCA (vezi Figura 8-5),30,53 o tendinţă către o scădere a conţinutului de proteine PLB şi NCX miocardice53 şi o reducere a hiperfosforlării RyR mediată de PKA54. nivelurile miocardice ale ARNm şi proteinei SERCA, RyR şi PLB.55-50 În mod colectiv, aceste modificări ale expresiei genelor ar avea ca rezultat creşterea Ca2+ care a fost disponibil pentru activarea punţilor încrucişate de actină şi miozină şi, prin urmare, o îmbunătăţire a contractilităţii miocitelor.

Descărcarea mecanică cu suport LVAD a oferit cea mai clară perspectivă asupra importanţei modificărilor cuplajului excitaţie-contracţie în timpul recuperării miocardice. Poate cea mai clară dovadă în sprijinul acestei afirmaţii este observaţia că există o scurtare crescută, un timp mai rapid până la concentrarea maximă şi un timp redus până la 50% relaxare în miocitele cardiace care au fost izolate din inimile susţinute de LVAD. SERCA2a, RyR şi modificări ale ciclului calciului.58,59 Mai mult, hiperfosforilarea RyR mediată de protein kinaza A a fost restabilită la normal în inimile care suferă de defecţiuni după suportul LVAD. (Figura 8-7).01 Terapia de resincronizare cardiacă a crescut semnificativ expresia ARNm pentru SERCA2a, RyR şi ARNm SERCA/NCX la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.50 Este

important, îmbunătăţirea exprimării SERCA a avut loc numai la pacienţii care au răspuns clinic la CRT.42 Deşi tratamentul cu un dispozitiv de suport cardiac nu a dus la modificări ale dispozitivului de susţinere cardiacă cu fosfolamban şi a crescut expresia cu dispozitivul de susţinere cardiacă cu sarcoplasma captarea reticulară de Ca+2 într-un model experimental.27

Proteinele citoscheletice

Citoscheletul miocitelor cardiace (vezi capitolul 27) este format din actină, filamentul intermediar desmin, proteina sarcomerică titină şi a- şi p-tubulină, care formează microtubulii prin polimerizare. Vinculina, talina, distrofina şi spectrina reprezintă un grup separat de proteine asociate membranei. În numeroase studii experimentale, rolul proteinelor citoscheletice şi/sau asociate membranei a fost implicat în patogenia insuficienţei cardiace, în măsura în care pierderea integrităţii citoscheletului şi legătura sa a sarcomerului cu sarcolema şi matricea extracelulară ar putea duce la disfuncţie contractilă la nivelul miocitelor şi la nivel miocardic.

Descărcarea mecanică cu suport LVAD are ca rezultat, de asemenea, restabilirea organizării citoscheletice. Vatta şi colab. au raportat că a existat o pierdere a regiunii N-terminale a distrofinei (care se leagă de sarcomer prin actină) la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi dilatată şi că descărcarea mecanică a dus la o creştere a expresiei distrofinei N-terminale (Figura 8-8). ventricul după descărcare mecanică; totuşi, la pacienţi s-a atins un grad mai mare de normalizare

tratate cu LVAD cu flux pulsatil decât printre cei trataţi cu LVAD cu flux continuu.63 S-a raportat că suportul mecanic cu un LVAD creşte imunocolorarea pentru proteinele sarcomice majore, inclusiv actina, troponina C, troponina T, tropomiozina şi titina, cu o scădere mică, nesemnificativă a miozinei64; modificări în distribuţia intracelulară a desminei, vinculinei şi tubulinei; şi o creştere a conţinutului de proteină desmină, fără nicio modificare a conţinutului sau distribuţiei a-actininei.65 Interesant, într-un studiu mic, a existat un model specific de modificări ale nivelurilor de expresie a ARNm pentru proteinele citoscheletice atât sarcomerice, cât şi nonsarcomerice din miocard (p-actină crescută, a-tropomiozină, a1-filamină A, scăderea actininei A3, a2-actinină şi vinculină) la pacienţii care au fost conectaţi la recuperare în comparaţie cu pacienţii cu insuficienţă cardiacă care nu au fost susţinuţi, sugerând că modificările structurii citoscheletice ar putea juca un rol important şi ar putea servi ca un marker al recuperării miocardice. la un model de câine de insuficienţă cardiacă cronică.43

Miocitoliza

Miocitoliza se referă la pierderea degenerativă (adesea reversibilă) a miofibrilelor care apare în miocitele cardiace care au fost supuse unei întinderi/deformari miocardice crescute, ischemie şi/sau stimulare neurohormonală. Aspectul histopatologic caracteristic miocitolizei este vacuolizarea celulară cu pierderea miofibrelor de actină şi miozină. Literatura experimentală sugerează că blocarea p-adrenergică restabileşte contractilitatea

miocitelor cardiace şi că această îmbunătăţire a contractilităţii miocitelor a fost legată de o creştere a densităţii miofilamentelor în cadrul miocitelor eşuate. de sarcomere şi mitocondrii dezorientate în inimile descărcate mecanic, ceea ce sugerează că poate să nu existe o recuperare completă a miocitelor la nivel ultrastructural cu LVAD.

MODIFICĂRI ÎN MIOCARDUL ÎN TIMPUL RECUPERĂRII MIOCARDICE

Modificările nefavorabile care apar la nivelul miocardului defect pot fi clasificate în linii mari în cele care apar în volumul miocitelor cardiace, modificări care apar în volumul şi compoziţia matricei extracelulare şi modificări care apar în angiogeneză. În ceea ce priveşte modificările care apar în componentele miocitelor cardiace a miocardului, există tot mai multe dovezi care sugerează că pierderea progresivă a miocitelor, atât prin moartea celulelor necrotice, cât şi prin apoptoză, poate contribui la disfuncţia cardiacă progresivă şi la remodelarea VS (vezi capitolele 6 şi 15). În măsura în care prevenirea pierderii miocitelor cardiace este mai probabil să joace un rol important în prevenirea progresiei bolii decât în recuperarea miocardică, acest subiect nu va fi discutat în continuare în acest capitol. Tema regenerării miocardice, care poate contribui la procesul de recuperare a miocardului, este revizuită în Capitolul 4. După cum se va discuta mai târziu, există dovezi că modificările de volum şi compoziţia matricei extracelulare pot contribui la recuperarea miocardică şi modificări ale angiogenezei.

Fibroza miocardică

Studiile efectuate asupra inimii umane în deficienţă au arătat că există o creştere cantitativă a colagenului I, III, VI şi IV, fibronectină, laminină şi vimentină şi că raportul dintre colagenul de tip I şi colagenul de tip III este scăzut la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. Este de aşteptat ca întreruperea matricei extracelulare să conducă la dilatarea VS ca urmare a realinierii murale („alunecare") a fasciculelor de miocite şi/sau a miocitelor individuale în peretele VS71 şi a disfuncţiei VS ca

**FIGURA 8-5 Modificări ale expresiei genelor fetale la pacienţii care au primit |3-blocante. A şi B, Modificări între momentul iniţial şi sfârşitul studiului de 6 luni în abundenţa ARNm miocardic pentru şase proteine de reglare a contractilităţii sau de reglare a hipertrofiei la pacienţii cărora li s-a administrat placebo sau blocant Ş. Modificările la pacienţii care au avut o îmbunătăţire a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng cu cel puţin cinci unităţi de fracţie de ejecţie [EF] au fost comparate cu modificările la pacienţii care nu au avut un astfel de răspuns. Expresia genei este prezentată ca molecule de ARNm per microgram de ARN total pe o scară logaritmică. Asteriscul indică P <.10 pentru modificarea dintre valoarea iniţială şi valoarea măsurată la 6 luni prin testul t pereche, pumnalele P <.05 pentru comparaţia cu grupul placebo prin testul de interacţiune, pumnalele duble P <.05 pentru modificarea dintre valoarea de bază şi valoarea măsurată la 6 luni de testul t pereche, care nu au făcut comparaţie cu secţiunea P <05. răspuns. Fiecare panou arată rezultatele pentru pacienţi cu date complete pentru mARN-ul indicat şi măsurătorile proteinei receptorului. (Modificat din Lowes BD, Gilbert EM, Abraham**

**WT, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with Ş-blocking agents. N Engl J Med 2002;346:1357; and Mann DL. Management of patients with a reduced ejection fraction. În Libby PL, Bonow PL, Boow DL, RO etwal, editorul Mans. ed 8, Philadelphia, 2004, Elsevier.)**

CH 8

pp

□ □_

**c_ p -J**

**n □" p**

nu

3

ui

**JP**
**sau**
**P**

**B_**

p'

**TABELUL 8—2 I Modificări ale modelelor de expresie genică în timpul terapiei LVAD**

potenţial superior de diagnostic şi prognostic al recuperării miocardice

Durata I AP

T-tubul

CH 8

EB

r2 1

Proteina NCX şi activitate

f Canal Ca++ de tip L

I SR Ca++ continut

t Contractilitatea miocitelor

\

fFKB 12,6 /|RYR £

f captarea SR Ca++

& proteina SERCA

8%°

Ca2+

**FIGURA 8-6 Rezumatul modificărilor cuplajului excitaţie contracţie în miocitele cardiace din inimi care au fost susţinute cu un dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă. După cum s-a arătat, există o creştere a curentului de Ca++ din interior prin canalul de Ca++ de tip L, o scădere a nivelurilor şi activităţii schimbătorului de sodiu-calciu (NCX), creşterea conţinutului de Ca++ al reticulului sarcoplasmatic (SR), scăderea activităţii receptorului de rianodină (RyR) şi creşterea nivelurilor de FKB 12,6 (o proteină reglatoare care previne eliberarea RyR++). În mod colectiv, ar fi de aşteptat ca aceste modificări să conducă la o contractilitate îmbunătăţită a miocitelor. (Cheie: săgeţile indică creşteri (Î) sau scăderi (!) în diverşi parametri) (Modificat din Soppa GK, Barton PJ, Terracciano CM şi colab. Left ventricular assist device-induced molecular changes in the failing myocard. Curr Opin Cardiol 2008;23:206-218.)**

ICM

Normal 2 o

CL CL

SERCA2a

Na+:Ca2+ Ex « —

RyR

DCM DCM ICM ICM DCM

<DWQ « Q « CD CD

oZ cl oZ cl oZ cl oZ cl oZ cl

M * —4,3 kb

■> ■» -7,2 kb

-16 kb

Control Înainte de LVAD

După LVAD

B

**FIGURA 8-7 A, Northern blot reprezentativ care ilustrează trei inimi nedefectuoase (normale) şi şase inimi individuale înainte şi după suportul LVAD. B, Western blot reprezentativ care ilustrează proteina SERCA2a, RyR şi schimbătorul Na+/Ca2+ (NCX) în inimă nedefectuoasă (normală) împreună cu mostre obţinute din inimi individuale cu defecţiune înainte şi după suportul LVAD. Analiza densitometrică semi-cantitativă a Western blot cu valori nu a demonstrat nicio modificare a nivelurilor de proteine pentru RyR şi NCX, cu o creştere semnificativă a SERCA2a după suportul LVAD. (Modificat din Heerdt PM, Holmes JW, et al. Descărcarea cronică prin dispozitivul de asistenţă ventriculară stângă inversează disfuncţia contractilă şi modifică expresia genelor în insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. Circulation 2000;102:2713-2719.)**

un rezultat al contracţiei asincrone a ventriculului stâng, generând astfel disfuncţia VS. Astfel, atât cantitatea, cât şi organizarea colagenului sunt determinanţi importanţi ai structurii şi funcţiei miocardice în inima în deficienţă. P-blocarea cu metoprolol a scăzut semnificativ fibroza de substituţie într-un model de câine de insuficienţă cardiacă.19 În

concordanţă cu această descoperire, tratarea pacienţilor cu cardiomiopatie dilatată cu p-blocante timp de 4 luni a dus la scăderea expresiei ARNm de colagen miocardic de tip I şi III în probele de biopsie miocardică RV pereche.72 miocardului în diverse modele de insuficienţă cardiacă, iar acest efect benefic este mediat, cel puţin parţial, de kinine.73-74 În mod similar, tratamentul pacienţilor cu cardiomiopatie ischemică cu captopril a dus la

**FIGURA 8-9 Efectul duratei suportului LVAD asupra conţinutului de colagen miocardic. Secţiuni colorate cu tricrom ale peretelui liber LV care demonstrează conţinutul relativ de colagen miocardic pentru grupurile (A) normale, (B) non-LVAD şi (C) LVAD40+zi. D, Conţinutul relativ de colagen miocardic versus durata suportului LVAD (pătrate, LVAD0-40 zile; triunghiuri, LVAD40+zi; diamante, non-LVAD; cercuri, normale; linie întreruptă). (Modificat din Madigan JD, Barbone A, Choudhri AF, et al. Cursul de timp al remodelării inverse a ventriculului stâng în timpul sprijinului cu un dispozitiv de asistare a ventriculului stâng. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121(5):902-908.)**

scăderea conţinutului total de colagen, scăderea nivelului de colagen de tip III şi normalizarea raportului de colagen de tip I:III, în comparaţie cu pacienţii cu insuficienţă cardiacă netratate.75 Blocanţii receptorilor de tip I (AT1) pentru receptorii angiotensinei reduc, de asemenea, conţinutul de colagen miocardic în modelele experimentale de insuficienţă cardiacă; totuşi, această scădere nu a fost atenuată de blocarea receptorului bradikininei B2, sugerând că antagonismul sistemului renină-angiotensină este suficient doar pentru a inversa fibroza miocardică. 2 şi 9, dar nu a avut niciun efect asupra nivelurilor de ARNm ale TIMP-1,2.77

Suportul circulator mecanic cu LVAD conduce, de asemenea, la modificări importante ale matricei extracelulare şi ale conţinutului şi organizării fibrilare miocardice. Există rapoarte contradictorii cu privire la efectul suportului LVAD asupra conţinutului de colagen miocardic al VS, mai multe rapoarte care arată conţinut crescut de colagen miocardic în raport cu nivelurile observate la inimile care nu au fost susţinute cu LVAD,26-78-81, în timp ce alte rapoarte sugerează că fracţia de volum de colagen scade. diferenţe în gradul de suport inotrop şi/sau farmacologic şi durata suportului LVAD. De notat, un raport sugerează că o durată mai lungă a suportului LVAD are ca rezultat creşterea fracţiei de volum a colagenului miocardic într-o manieră dependentă de timp (Figura 8-9).23 Baza biologică pentru aceste modificări este sugerată de două studii care arată că suportul LVAD a dus la niveluri scăzute de MMP 1, 9 şi creşterea expresiei TIMP-1, 2, care a condus la scăderea raportului TIMP-1,2, colagen 1, 2, 2. acumulare) şi o creştere a raportului dintre colagenul insolubil şi total solubil (o măsură a reticularii colagenului).78,79 Mai mult, aceste modificări au fost parţial abrogate prin terapia concomitentă cu inhibitori ai ECA în perioada de suport LVAD.84 Biopsiile miocardice în serie de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă au evidenţiat o reducere semnificativă a colagenului, cu o scădere semnificativă a nivelului de colagen în MMP9, cu o scădere semnificativă a fracţiei de volum a CRT9 grup de pacienţi care au suferit remodelare inversă (adică „răspunzători").86 S-a demonstrat că

reţinerea cardiacă pasivă reduce fracţia de volum de colagen şi păstrează integritatea legăturilor încrucişate de colagen dintre cardiomiocite (Figura 8-10).87

**128 şi/sau leziuni cardiace pot duce la disfuncţie contractilă şi moarte celulară, ambele putând contribui la dezvoltarea insuficienţei cardiace. De remarcat, densitatea capilară miocardică este redusă la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată.89-90 Astfel, creşterea capilară afectată poate contribui la dezvoltarea şi/sau progresia insuficienţei cardiace. Studiile experimentale sugerează că densitatea capilară miocardică este restabilită la valori normale în urma tratamentului cu terapii farmacologice care s-au dovedit că îmbunătăţesc rezultatele pacientului în insuficienţa cardiacă. angiogeneza, condiţiile alterate de încărcare hemodinamică sau ambele nu sunt cunoscute. Analiza modificărilor expresiei genelor înainte şi după suportul LVAD a evidenţiat modificări semnificative ale genelor care sunt implicate în reglarea reţelelor vasculare, inclusiv reglarea în sus a Sprouty-1 şi reglarea în jos a neurofilinei (receptorul VEGF), factorul 1 derivat stromal, FGF9 şi endomucina. celulele endoteliale a fost asociată cu o scădere a proliferării endoteliale indusă de VEGF, ceea ce sugerează că Sprouty-1 poate servi ca mediator intrinsec al remodelării cardiace prin reglarea angiogenezei. densitatea capilară şi reglarea în sus a factorilor angiogenetici bFGF şi ARNm VEGF în urma tratamentului cu un dispozitiv de suport cardiac într-un model canin de insuficienţă cardiacă.96,97**

MODIFICĂRI ÎN GEOMETRIA VENTRICULARĂ STÂNGA ÎN TIMPUL RECUPĂRĂRII MIOCARDICE

După cum sa menţionat anterior, studiile clinice cu inhibitori ACE, P-blocante, antagonişti de aldosteron, LVAD şi CRT au arătat că aceste modalităţi de tratament duc la revenirea la normal a biologiei miocitelor cardiace şi la modificări ale matricei extracelulare care favorizează integritatea structurală crescută a inimii şi remodelarea inversă (Figura 8-11). În secţiunea următoare, vom trece în revistă literatura care arată că medicamentele şi dispozitivele care au un impact favorabil asupra rezultatelor clinice sunt însoţite de remodelarea inversă a VS. După cum se arată în Figura 8-12, A, tratamentul cu inhibitori ECA a prevenit înrăutăţirea remodelării VS, dar nu a condus la remodelare inversă într-un substudiu al SOLVD6, în timp ce tratamentul cu p-blocante a dus la scăderea volumelor diastolice ale VS în comparaţie cu un placebo (diuretice şi inhibitori ECA) într-un substudiu al ANZ-Australia (Figura 8-18). B).98 Într-un substudiu ecocardiografic al studiului Val-HeFT (Valsartan în insuficienţa cardiacă), tratamentul cu valsartan adăugat la un inhibitor ECA şi/sau p-blocant a dus semnificativ la scăderea diametrului diastolic intern al VS (LVIDd)/suprafaţa corporală de la 4 luni la mai mult de 24 de luni (vezi Figura 8-92 în mod similar, adăugarea la spironolac).

Săptămâni până la ani

Remodelarea

Remodelarea inversă

Săptămâni până la ani

**FIGURA 8-11 Modificări structurale, moleculare şi celulare după leziuni cardiace care duc la remodelare şi acele terapii despre care s-a demonstrat că contribuie la remodelarea inversă. Terapiile despre care s-a demonstrat la om că modifică subtitlurile specifice de remodelare inversă sunt îndrăzneţe şi italice. (Cheie: AA, antagonişti de aldosteron; ALB, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, Aldo, aldosteron; Ang II, angiotensină II; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; TA, tensiune arterială; CO, debit cardiac; CRT, resincronizare cardiacă; CSD, dispozitiv de suport cardiac; Dopa, excitaţie, epipamină; contracţie; LVADL, dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă, repararea valvei mitrale, NO, oxid nitric, restaurare ventriculară; (De la Mudd JO, Kass DA. Reversing chronic remodeling in heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther 2007;5:585-598.)**

**FIGURA 8-12 Remodelarea cardiacă inversă în urma terapiilor farmacologice şi cu dispozitive la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. A, Modificări ale volumului diastolic terminal al VS la pacienţii trataţi cu placebo şi enalapril în SOLVD comparativ cu un**

**placebo. B, Modificări ale indicelui de volum VS faţă de valoarea iniţială în timpul perioadei de urmărire de 12 luni în studiul ANZ în comparaţie cu un placebo. C, Modificări ale dimensiunii diastolice ale VS la pacienţii trataţi cu valsartan adăugat la un inhibitor ECA şi/sau blocant Ş au dus semnificativ la scăderea diametrului diastolic intern al VS (normalizat la aria suprafeţei corporale [BSA]). D, Modificări ale indicelui de volum VS la pacienţii trataţi cu spironolactonă şi candesartan comparativ cu candesartan în monoterapie. E, Modificări ale volumului diastolic final al VS în LVAD-uri cu flux pulsatil versus continuu. F, Modificarea LVEDV la 3 şi 6 luni după CRT în comparaţie cu grupul de control din studiul MIRACLE. (AF modificat, respectuos, de la Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al. Circulation 1995;91:2573-2581; Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al. Remodelarea ventriculară stângă cu carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă din cauza bolii cardiace ischemice Cardi J Coll. 1997; 29: 1060-1066; când se adaugă la blocarea receptorului de angiotensină în insuficienţa cardiacă cronică; 50:591-596. Klotz S, Deng MC, Stypmann J, şi colab MG, Plappert T, Abraham WT şi colab. Efectul terapiei de resincronizare cardiacă asupra dimensiunii şi funcţiei ventriculului stâng în insuficienţa cardiacă cronică. Tiraj 2003;107:1985-1990.)**

candesartanul a dus la o scădere semnificativă a indicelui de volum VS la 1 an în comparaţie cu candesartanul în monoterapie (vezi Figura 8-12, D).100

Terapiile cu dispozitive conduc, de asemenea, la remodelarea inversă a ventriculului. Deşi dispozitivele cu flux pulsatil oferă un grad mai mare de descărcare ventriculară decât dispozitivele cu flux continuu,101 LVAD-urile cu flux continuu par a fi la fel de eficiente ca şi LVAD-urile cu flux pulsatil în ceea ce priveşte gradul de remodelare inversă a VS (vezi Figura 8-12, E).101,102 După cum s-a menţionat anterior, experienţa clinică iniţială a dispozitivelor şi gradele de asistare structurale au fost demonstrate variate cu ajutorul mecanismului. recuperarea funcţională a miocitelor şi recuperarea miocardică care sunt asociate cu remodelarea inversă. Îmbunătăţirea funcţiei VS a fost suficientă pentru a permite explantarea dispozitivului la aproximativ 5% până la 9% dintre pacienţii explantaţi.103-104 Cu toate acestea, deşi funcţia cardiacă se îmbunătăţeşte semnificativ după implantarea dispozitivului şi deşi există o recuperare celulară şi o remodelare favorabilă a matricei extracelulare, gradul de recuperare clinică este insuficient pentru explantarea dispozitivului la majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică. În studiul MIRACLE (Multicenter In-Synch Randomized Clinical Evaluation), CRT a condus la îmbunătăţiri ale FEVS, ariei de regurgitare mitrală şi diametrului diastolic al VS la 6 luni la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă şi QRS prelungit (vezi capitolul 47). Studiile CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure), care au folosit o perioadă mai lungă de urmărire (vezi şi capitolul 47).106.107 Reţinerea cardiacă pasivă în studiul randomizat Acorn a arătat că există

a fost o reducere semnificativă a volumului diastolic al VS pe parcursul a 12 luni a studiului,108 care a fost susţinută la 3 ani la pacienţii cu şi fără intervenţie chirurgicală concomitentă a valvei mitrale.109

Pe lângă medicamentele şi dispozitivele discutate anterior, au fost introduse o varietate de tehnici chirurgicale pentru a inversa remodelarea ventriculară dezadaptativă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. După cum sa discutat în capitolul 23, revascularizarea miocardică ar trebui luată în considerare la pacienţii cu dovezi de viabilitate miocardică şi disfuncţie deprimată a VS. Studiile clinice au demonstrat o creştere a FE şi o scădere a indicilor de volum VS la pacienţii cu

cardiomiopatie ischemică în urma intervenţiei chirurgicale de bypass coronarian.110-111 Ventriculectomia parţială stângă, care a fost o tehnică dezvoltată de Batista la începutul anilor 1990, implică îndepărtarea chirurgicală a unei părţi a ventriculului stâng pentru a reduce volumele VS. Deşi este o ipoteză interesantă, studiile au constatat în cele din urmă că această tehnică a fost ineficientă,112 sugerând că doar schimbările de volum nu sunt suficiente pentru a permite inimii să se recupereze. O explicaţie suplimentară care a fost oferită pentru lipsa de eficacitate sau ventriculectomie parţială este că reducerile acute ale rezultatului masei VS sunt însoţite de modificări nefavorabile ale proprietăţilor diastolice ale ventriculului (adică, rigiditate crescută [Figura 8-13]), care la rândul său afectează negativ

Relaţia Frank-Starling (vezi Figura 8-13, B).113 Reconstrucţia ventriculară chirurgicală a ventriculului stâng (SVR) este o procedură chirurgicală specifică care a fost dezvoltată pentru tratamentul disfuncţiei VS la pacienţii cu arii acinetice mari de miocard non-viabil secundar bolii coronariene (vezi capitolul 55). În ciuda rezultatelor timpurii încurajatoare din studiile nerandomizate, care au arătat că SVR ar putea îmbunătăţi simptomele pacienţilor şi ar putea reduce volumele diastolice terminale114, studiul STICH sponsorizat de NIH (Tratament chirurgical pentru insuficienţa cardiacă ischemică) care a comparat bypassul coronarian (CABG) versus CABG cu RVS, nu a reuşit să arate o reducere a simptomelor sau o îmbunătăţire a ratei de deces la pacient. spitalizare pentru cauze cardiace.111 Au fost oferite diverse explicaţii pentru eşecul SVR de a îmbunătăţi rezultatele clinice în STICH, inclusiv selecţia inadecvată a pacientului, lipsa unei abordări chirurgicale standardizate şi distensibilitatea diastolică scăzută din subdimensionarea ventriculului stâng. Corectarea insuficienţei mitrale funcţionale la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică a fost descrisă pentru prima dată de Bolling şi colab. pentru a trata regurgitarea funcţională care se dezvoltă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (Capitolul 55). Studiile ulterioare efectuate de acest grup au demonstrat că au existat îmbunătăţiri ale volumelor VS, FE şi indicelui de sfericitate, aşa cum au fost evaluate pe parcursul unui an prin ecocardiografie.115 Şi într-adevăr, constatări similare au fost observate în studiul Acorn (Figura 8-14).116 Cu toate acestea, deşi repararea valvei mitrale a fost asociată din punct de

vedere tehnic cu o îmbunătățire a calității vieții (Figura 8-14). D), nu s-a demonstrat că rezultatele pe termen lung conferă un beneficiu de mortalitate pentru anuloplastia valvei mitrale ca tratament primar pentru pacienții cu disfuncție VS.117

## REZUMAT ŞI DIRECȚII VITORIALE

Terapiile medicale şi dispozitivele disponibile în prezent pentru insuficienţa cardiacă au demonstrat în mod constant reversibilitatea biologiei anormale a miocitelor cardiace în deficienţă, reversibilitatea modificărilor nefavorabile ale compoziției matricei extracelulare şi geometria adversă a inimii în deficienţă, indicând faptul că fenotipul insuficienţei cardiace prezintă o „plasticitate" remarcabilă (vezi Figura 8-11). În ciuda acestei afirmații, subliniază faptul că, deşi diferitele componente ale fenomenului de remodelare inversă au fost studiate cu atenție şi caracterizate meticulos în studii experimentale şi clinice, nu este clar modul în care aceste modificări contribuie la restabilirea structurii şi funcției normale a VS. Adică pur şi simplu nu înţelegem care sunt „motorii" biologici esenţiali ai remodelării inverse şi nici nu înţelegem cum sunt coordonaţi. De exemplu, nu se ştie dacă modificările în biologia miocitelor preced, urmează sau apar pari passu cu schimbările în matricea extracelulară, pe măsură ce curba de volum a presiunii diastolice terminale se deplasează spre stânga şi volumul VS scade. Mai mult decât atât, nu este clar care dintre modificările din biologia miocitelor este esențială pentru revenirea funcției în miocite cardiace izolate şi care dintre modificări nu are legătură cu recuperarea. O altă întrebare este de ce fenotipul insuficienţei cardiace este reversibil la nivelul celulei, țesutului şi inimii intacte care suferă în urma suportului circulator mecanic şi, totuşi, numărul de pacienți care suferă o recuperare miocardică susţinută după retragerea suportului LVAD este mai mic de 10%. După cum sa menționat anterior, motivele acestei observații sunt neclare, dar pot fi legate de un volum inadecvat de miocite funcționale rămase pentru a susține funcția pompei. Alternativ, poate exista un grad de „histereză" în timpul procesului de remodelare inversă, astfel încât ventriculul remodelat invers să fie mai puțin capabil să reziste la acelaşi grad de suprasolicitare hemodinamică ca un ventricul care nu a suferit niciodată remodelare. Căutarea răspunsurilor la aceste întrebări importante se extinde cu mult dincolo de simpla curiozitate intelectuală cu privire la biologia insuficienţei cardiace. Într-adevăr, cel

răspunsurile la aceste întrebări pot permite dezvoltarea a 131 de terapii care vizează în mod direct recuperarea miocardică, mai degrabă decât să continue să vizeze căile de semnalizare care atenuează remodelarea (vezi capitolul 15). Având în vedere complexitatea biologiei remodelării inverse prezentate în capitolul precedent, este probabil ca curba de învățare să fie extrem de abruptă, acum şi în viitorul apropiat. CH 8

## REFERINȚE

Kass, DA, Baughman, KL, Pak, PH şi colab. (1995). Remodelarea inversă din cardiomioplastie în insuficienţa cardiacă umană. Constrângere externă versus asistență activă. Circulation, 91, 2314-2318.

Levin, HR, Oz, MC, Chen, JM şi colab. (1995). Inversarea dilataţiei ventriculare cronice la pacienţii cu cardiomiopatie în stadiu terminal prin descărcare mecanică prelungită. Circulation, 91, 2717-2720.

Frazier, OH (1994). Prima utilizare a unui dispozitiv electric de asistenţă ventriculară stângă nelegat şi ventilat pentru sprijin pe termen lung. Circulation, 89, 2908-2914.

Levin, HR, Oz, MC, Catanese, KA şi colab. (1996). Normalizarea tranzitorie a funcţiei sistolice şi diastolice după sprijin cu un dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă la un pacient cu cardiomiopatie dilatativă. J Heart Lung Transplant, 15, 840-842.

Konstam, MA, Kronenberg, MW, Rousseau, MF şi colab. (1993). Efectele inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei enalapril asupra progresiei pe termen lung a dilataţiei ventriculare stângi la pacienţii cu disfuncţie sistolică asimptomatică. Investigatorii SOLVD (studii ale disfuncţiei ventriculare stângi). Circulation, 88, 2277-2283.

Greenberg, B., Quinones, MA, Koilpillai, C., şi colab. (1995). Efectele terapiei pe termen lung cu enalapril asupra structurii şi funcţiei cardiace la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă: rezultate ale substudiului de ecocardiografie SOLVD. Circulation, 91, 2573-2581.

Grupul de colaborare pentru cercetarea insuficienţei cardiace din Australia/Noua Zeelandă (1997). Studiu randomizat, controlat cu placebo, cu carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă din cauza bolii cardiace ischemice. Lancet, 349, 375-380.

Mann, DL şi Willerson, JT (1998). Dispozitive de asistenţă ventriculară stângă şi inimă în deficienţă: o punte către recuperare, un dispozitiv de asistenţă permanentă sau o punte prea departe? Circulation, 98, 2367-2369.

Lowes, BD, Minobe, W., Abraham, WT şi colab. (1997). Modificări ale expresiei genelor în inima umană intactă. Reglarea în jos a lanţului greu de a-miozină în miocardul ventricular hipertrofiat, cu defecţiune. J Clin Invest, 100, 2315-2324.

Schaper, J., Froede, R., St., Hein, şi colab. (1991). Afectarea ultrastructurii miocardice şi modificări ale citoscheletului în cardiomiopatia dilatativă. Circulation, 83, 504-514.

Beuckelmann, DJ, Nabauer, M., & Erdmann, E. (1992). Manipularea calciului intracelular în miocite ventriculare izolate de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă terminală. Circulation, 85, 1046-1055.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Minobe, W., et al. (1982). Scăderea sensibilităţii la catecolamine şi a densităţii receptorilor p-adrenergici în inimile umane defectuoase. N Engl J Med, 307, 205-211.

Davies, CH, Davia, K., Bennett, JG, et al. (1995). Contracţie redusă şi răspuns de frecvenţă alterat al miocitelor ventriculare izolate de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 92, 2540-2549.

Hunter, JJ şi Chien, KR (1999). Căi de semnalizare pentru hipertrofia şi insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 341, 1276-1283.

Gerdes, AM, Clark, LC şi Capasso, JM (1995). Regresia hipertrofiei cardiace după închiderea unei fistule aortocave la şobolani. Am J Physiol, 268, H2345-H2351.

Flesch, M., Margulies, KB, Mochmann, HC, şi colab. (2001). Reglarea diferenţială a kinazelor activate de mitogeni în inima umană defectă ca răspuns la descărcarea mecanică. Circulation, 104, 2273-2276.

Razeghi, P., Bruckner, BA, Sharma, S., et al. (2003). Descărcarea mecanică a inimii umane defectuoase nu reuşeşte să activeze calea de supravieţuire a proteinei kinazei B/Akt/glicogen sintaza kinazei-3beta. Cardiologie, 100, 17-22.

Weinberg, EO, Schoen, FJ, George, D., şi colab. (1994). Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei prelungeşte supravieţuirea şi modifică tranziţia la insuficienţă cardiacă la şobolani cu hipertrofie de supraîncărcare de presiune din cauza stenozei aortice ascendente. Circulaţie, 90, 1410-1422.

Morita, H., Suzuki, G., Mishima, T., et al. (2002). Efectele monoterapiei pe termen lung cu metoprolol CR/XL asupra progresiei disfuncţiei ventriculare stângi şi remodelării la câinii cu insuficienţă cardiacă cronică. Cardiovasc Drugs Ther, 16, 443-449.

Goldstein, S., Sharov, VG, Cook, JM şi colab. (1995). Remodelarea ventriculară: perspective din intervenţiile farmacologice cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Mol Cell Biochem, 147, 51-55.

Zafeiridis, A., Jeevanandam, V., Houser, SR, et al. (1998). Regresia hipertrofiei celulare după suportul dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. Circulation, 98, 656-662.

Baba, HA, Grabellus, F., August, C., et al. (2000). Inversarea expresiei metalotioneinei este diferită în întregul miocard uman după suport mecanic prelungit ventricular stâng. J Heart Lung Transplant, 19, 668-674.

Madigan, JD, Barbone, A., Choudhri, AF, et al. (2001). Cursul temporal al remodelării inverse a ventriculului stâng în timpul sprijinului cu un dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă. J Thorac Cardiovasc Surg, 121, 902-908.

Bruckner, BA, Stetson, SJ, Perez-Verdia, A., et al. (2001). Regresia fibrozei şi hipertrofiei în miocardul defectuos după suport circulator mecanic. J Heart Lung Transplant, 20, 457-464.

Rivello, HG, Meckert, PC, Vigliano, C., et al. (2001). Dimensiunea nucleară a miocitelor cardiace şi starea de ploidie scad după suport mecanic. Cardiovasc Pathol, 10, 53-57.

McCarthy, PM, Nakatani, S., Vargo, R., et al. (1995). Modificări histologice structurale şi ventriculare stângi după inserţia LVAD implantabilă. Ann Thorac Surg, 59, 609-613.

Sabbah, HN, Sharov, VG, Gupta, RC şi colab. (2003). Inversarea anomaliilor cronice moleculare şi celulare datorate insuficienţei cardiace prin izolarea ventriculară mecanică pasivă. Circ Res, 93, 1095-1101.

Wang, J., Oliveira, G., Koerner, MM, şi colab. (2006). Terapia de resincronizare cardiacă induce remodelarea celulară inversă în inimile umane defectuoase. Tiraj, 114(suppl II), 718, rezumat.

Divakaran, V., & Mann, DL (2008). Rolul emergent al microARN-urilor în remodelarea cardiacă şi insuficienţa cardiacă. Circ Res, 103, 1072-1083.

Wang, J., Xu, R., Lin, F., şi colab. (2008). MicroARN: regulatori noi implicaţi în remodelarea şi remodelarea inversă a inimii. Cardiologie, 113, 81-88.

Matkovich, SJ, Van Booven, DJ, Youker, KA şi colab. (2009). Reglarea reciprocă a microARN-urilor miocardice şi a ARN-ului mesager în cardiomiopatia umană şi inversarea semnăturii microARN prin suport biomecanic. Circulaţie, 119, 1263-1271.

van Rooij, E., Sutherland, LB, Liu, N., et al. (2006). Un model de semnătură de microARN sensibil la stres care poate evoca hipertrofie cardiacă şi insuficienţă cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 18255-18260.

Swynghedauw, B. (2006). Plasticitatea fenotipică a miocardului adult: mecanisme moleculare. J Exp Biol, 209, 2320-2327.

Brooks, WW, Bing, OH, Conrad, CH şi colab. (1997). Captopril modifică expresia genelor la inimile hipertrofiate şi în deficienţă ale şobolanilor îmbătrâniţi spontan hipertensivi. Hipertensiune arterială, 30, 1362-1368.

Wang, J., Guo, X. şi Dhalla, NS (2004). Modificarea proteinei miozinei şi a expresiei genelor în inimile care suferă de infarct miocardic de către enalapril sau losartan. Biochim Biophys Acta, 1690, 177-184.

Lowes, BD, Gilbert, EM, Abraham, WT şi colab. (2002). Expresia genei miocardice în cardiomiopatia dilatată tratată cu agenţi beta-blocant. N Engl J Med, 346, 1357-1365.

Blaxall, BC, Tschannen-Moran, BM, Milano, CA, et al. (2003). Expresia diferenţială a genelor şi stratificarea genomică a pacientului în urma suportului dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 41, 1096-1106.

Rodrigue-Way, A., Burkhoff, D., Geesaman, BJ, et al. (2005). Genele sarcomere implicate în remodelarea inversă a inimii în timpul suportului dispozitivului de asistare a ventriculului stâng. J Heart Lung Transplant, 24, 73-80.

Latif, N., Yacoub, MH, George, R., şi colab. (2007). Modificări ale proteinelor citoscheletice sarcomice şi nesarcomice şi ale moleculelor de adeziune focală în timpul recuperării

miocardice clinice după suportul dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. J Heart Lung Transplant, 26, 230-235.

Kuhn, M., Voss, M., Mitko, D., şi colab. (2004). Suportul dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă inversează expresia şi funcţia cardiacă alterată a peptidelor şi receptorilor natriuretici în insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. Cardiovasc Res, 64, 308-314.

Iyengar, S., Haas, G., Lamba, S., şi colab. (2007). Efectul terapiei de resincronizare cardiacă asupra expresiei genelor miocardice la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată nonischemică. J Card Fail, 13, 304-311.

Vanderheyden, M., Mullens, W., Delrue, L., şi colab. (2008). Expresia genei miocardice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cu respondenţi la terapia de resincronizare cardiacă faţă de cei care nu răspund. J Am Coll Cardiol, 51, 129-136.

Rastogi, S., Mishra, S., Gupta, RC, et al. (2005). Inversarea programului de gene dezadaptative în miocardul ventricularului stâng al câinilor cu insuficienţă cardiacă în urma terapiei pe termen lung cu dispozitivul de sprijin cardiac Acorn. Heart Fail Rev, 10, 157-163.

Gilbert, EM, Abraham, WT, Olsen, S., şi colab. (1996). Efecte comparative hemodinamice, funcţionale ale ventriculului stâng şi antiadrenergice ale tratamentului cronic cu metoprolol faţă de carvedilol în inima în deficienţă. Circulation, 94, 2817-2825.

Gilbert, EM, Sandoval, A., Larrabee, P., et al. (1993). Lisinoprilul scade impulsul adrenergic cardiac şi creşte densitatea receptorilor beta în inima umană în deficienţă. Circulation, 88, 472-480.

Ogletree-Hughes, ML, Stull, LB, Sweet, WE şi colab. (2001). Descărcarea mecanică restabileşte reacţia beta-adrenergică şi inversează reglarea scăderii receptorilor în inima umană defectuoasă. Circulation, 104, 881-886.

Schnee, PM, Shah, N., Bergheim, M., şi colab. (2008). Localizarea şi densitatea subtipurilor de receptori alfa şi beta-adrenergici în miocard după descărcarea mecanică a ventriculului stâng. J Heart Lung Transplant, 27, 710-717.

Klotz, S., Barbone, A., Reiken, S., şi colab. (2005). Suportul dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă normalizează proprietăţile căii beta-adrenergice ale ventriculului stâng şi drept. J Am Coll Cardiol, 45, 668-676.

Hata, JA, Williams, ML, Schroder, JN, et al. (2006). Nivelurile limfocitelor de GRK2 (betaARK1) oglindesc modificări în inima umană defectuoasă susţinută de LVAD: GRK2 scăzut asociat cu semnalizare beta-adrenergică îmbunătăţită după descărcarea mecanică. J Card Fail, 12, 360-368.

Mullens, W., Bartunek, J., Wilson Tang, WH, et al. (2008). Efectele timpurii şi târzii ale terapiei de resincronizare cardiacă asupra relaţiei forţă-frecvenţă şi a contractilităţii care reglează expresia genelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Ritmul inimii, 5, 52-59.

Saavedra, WF, Tunin, RS, Paolocci, N., et al. (2002). Remodelarea inversă şi rezerva adrenergică îmbunătăţită din suportul extern pasiv în insuficienţa cardiacă dilatată experimentală. J Am Coll Cardiol, 39, 2069-2076.

Plank, DM, Yatani, A., Ritsu, H., şi colab. (2003). Dinamica calciului în inima în deficienţă: restaurare prin blocarea receptorilor beta-adrenergici. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 285, H305-H315.

Kubo, H., Margulies, KB, Piacentino, V., III, et al. (2001). Pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă în stadiu terminal trataţi cu antagonişti ai receptorilor beta-adrenergici au îmbunătăţit abundenţa proteinelor reglatoare ale calciului miocitelor ventriculare. Tiraj, 104, 1012-1018.

Reiken, S., Wehrens, XH, Vest, JA, et al. (2003). Beta-blocantele restabilesc funcţia canalului de eliberare a calciului şi îmbunătăţesc performanţa muşchilor cardiaci în insuficienţa cardiacă umană. Circulation, 107, 2459-2466.

Guo, X., Chapman, D. şi Dhalla, NS (2003). Prevenirea parţială a modificărilor expresiei genei SR în insuficienţa cardiacă congestivă datorată infarctului miocardic prin enalapril sau losartan. Mol Cell Biochem, 254, 163-172.

Shao, Q., Ren, B., Saini, HK, şi colab. (2005). Transportul de Ca2+ al reticulului sarcoplasmatic şi expresia genelor în insuficienţa cardiacă congestivă sunt modificate prin tratamentul cu imidapril. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 288, H1674-H1682.

Dipla, K., Mattiello, JA, Jeevandam, V., et al. (1998). Recuperarea miocitelor după suport circulator mecanic la oameni cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. Circulation, 97, 2316-2322.

Soppa, GK, Barton, PJ, Terracciano, CM şi colab. (2008). Ventricularul stâng asista modificările moleculare induse de dispozitiv în miocardul defect. Curr Opin Cardiol, 23, 206-218.

Chen, X., Piacentino, V., III, Furukawa, S., et al. (2002). Densitatea şi reglarea canalului de Ca2+ de tip L sunt modificate în miocitele ventriculare umane eşuate şi se recuperează după sprijinul cu dispozitive de asistenţă mecanică. Circ Res, 91, 517-524.

Marx, SO, Reiken, S., Hisamatsu, Y., et al. (2000). Fosforilarea PKA disociază FKBP12.6 de canalul de eliberare a calciului (receptorul de rianodină): reglare defectuoasă în inimile care suferă. Cell, 101, 365-376.

Heerdt, PM, Holmes, JW, Cai, B., et al. (2000). Descărcarea cronică de către dispozitivul de asistenţă ventriculară stângă inversează disfuncţia contractilă şi modifică expresia genelor în insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. Circulation, 102, 2713-2719.

Vatta, M., Stetson, SJ, Perez-Verdia, A., et al. (2002). Remodelarea moleculară a distrofinei la pacienţii cu cardiomiopatii în stadiu terminal şi inversare la pacienţii cu terapie cu dispozitiv de asistenţă. Lancet, 359, 936-941.

Vatta, M., Stetson, SJ, Jimenez, S., şi colab. (2004). Normalizarea moleculară a distrofinei în ventriculul stâng şi drept defectuos al pacienţilor trataţi cu dispozitive de asistenţă ventriculară de tip flux pulsatil sau continuu. J Am Coll Cardiol, 43, 811-817.

de Jonge, N., van Wichen, DF, Schipper, ME, et al. (2002). Dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă în insuficienţa cardiacă în stadiu terminal: persistenţa leziunilor structurale ale miocitelor după descărcare. O analiză imunohistochimică a miofilamentelor contractile. J Am Coll Cardiol, 39, 963-969.

Aquila, LA, McCarthy, PM, Smedira, NG, et al. (2004). Structura citoscheletică şi recuperarea în miocite cardiace umane unice. J Heart Lung Transplant, 23, 954-963.

Birks, EJ, Hall, JL, Barton, PJ şi colab. (2005). Modificări ale profilului genelor în proteinele citoscheletice în timpul recuperării clinice după suportul dispozitivului de asistenţă al ventriculului stâng. Tiraj, 112, I57-I64.

Tsutsui, H., Spinale, FG, Nagatsu, M., şi colab. (1994). Efectele blocajului p-adrenergic cronic asupra anomaliilor ventriculare stângi şi ale cardiocitelor insuficienţei mitrale cronice canine. J Clin Invest, 93, 2639-2648.

Frazier, OH (1999). Dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă ca punte către ventriculectomia parţială stângă. Eur J Cardiothorac Surg, 15(suppl. 1), S20-S25.

Rose, AG şi Park, SJ (2005). Patologia la pacienţii cu dispozitive de asistenţă ventriculară: un studiu de 21 de autopsii, 24 de biopsii de miez apical ventricular şi 24 de inimi explantate. Cardiovasc Pathol, 14, 19-23.

Schaper, J., & Speiser, B. (1992). Matricea extracelulară din inima umană în deficienţă. Basic Res Cardiol, 87(suppl. 1), 303-309.

Weber, KT (1989). Interstitiul cardiac în sănătate şi boală: reţeaua de colagen fibrilar. J Am Coll Cardiol, 13(7), 1637-1652.

Shigeyama, J., Yasumura, Y., Sakamoto, A., et al. (2005). Expresia genică crescută a colagenului de tip I şi III este inhibată de blocarea receptorilor beta la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. Eur Heart J, 26, 2698-2705.

Milanez, MC, Gomes, MG, Vassallo, DV, et al. (1997). Efectele captoprilului asupra colagenului interstiţial din miocard după infarct la şobolani. J Card Fail, 3, 189-197.

Liu, YH, Yang, XP, Sharov, VG şi colab. (1997). Efectele inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi ale antagoniştilor receptorilor angiotensinei II de tip 1 la şobolanii cu insuficienţă cardiacă. Rolul kininelor şi al receptorilor angiotensinei II de tip 2. J Clin Invest, 99, 1926-1935.

Mukherjee, D. şi Sen, S. (1991). Alterarea fenotipurilor de colagen în cardiomiopatia ischemică. J Clin Invest, 88, 1141-1146.

Suzuki, G., Morita, H., Mishima, T., et al. (2002). Efectele monoterapiei pe termen lung cu eplerenonă, un nou blocant al aldosteronului, asupra progresiei disfuncţiei ventriculare stângi şi remodelării la câinii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 106, 2967-2972.

Rastogi, S., Mishra, S., Zaca, V., et al. (2007). Efectul monoterapiei pe termen lung cu blocantul receptorilor de aldosteron eplerenonă asupra proteinelor citoscheletice şi metaloproteinazelor matriceale la câinii cu insuficienţă cardiacă. Cardiovasc Drugs Ther, 21, 415-422.

Li, YY, Feng, Y., McTiernan, CF, et al. (2001). Reglarea în jos a metaloproteinazelor matriceale şi reducerea leziunilor de colagen în inima umană în deficienţă după sprijinul cu dispozitive de asistenţă ventriculară stângă. Circulation, 104, 1147-1152.

Klotz, S., Foronjy, RF, Dickstein, ML, şi colab. (2005). Descărcarea mecanică în timpul suportului dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă creşte reticulare colagenului din ventricul stâng şi rigiditatea miocardică. Circulation, 112, 364-374.

Matsumiya, G., Monta, O., Fukushima, N., şi colab. (2005). Cine ar fi candidatul pentru o punte de recuperare în timpul suportului mecanic prelungit al ventriculului stâng în cardiomiopatia dilatativă idiopatică? J Thorac Cardiovasc Surg, 130, 699-704.

Bruggink, AH, van Oosterhout, MF, de Jonge, N., et al. (2006). Remodelarea inversă a matricei extracelulare miocardice după sprijinul prelungit al dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă urmează un model bifazic. J Heart Lung Transplant, 25, 1091-1098.

Bruckner, BA, Stetson, SJ, Farmer, JA, et al. (2000). Implicaţiile pentru recuperarea cardiacă a dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă sprijină conţinutul de colagen miocardic. Am J Surg, 180, 498-501.

Thohan, V., Stetson, SJ, Nagueh, SF şi colab. (2005). Răspunsurile celulare şi hemodinamice ale miocardului eşuat la suportul circulator mecanic cu flux continuu folosind dispozitivul de asistenţă ventriculară stângă DeBakey-Noon: o analiză comparativă cu dispozitive de tip pulsatil. J Heart Lung Transplant, 24, 566-575.

Klotz, S., Danser, AH, Foronjy, RF, şi colab. (2007). Impactul terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei asupra matricei extracelulare de colagen în timpul suportului dispozitivului de asistare a ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. J Am Coll Cardiol, 49, 1166-1174.

D'Ascia, C., Cittadini, A., Monti, MG, et al. (2006). Efectele stimularii biventriculare asupra remodelării interstiţiale, a exprimării factorului de necroză tumorală-alfa şi a morţii apoptotice în miocardul uman eşuat. Eur Heart J, 27, 201-206.

Hessel, MH, Bleeker, GB, Bax, JJ, et al. (2007). Remodelarea ventriculară inversă după terapia de resincronizare cardiacă este asociată cu o reducere a tenacinei-C serice şi a nivelurilor de metaloproteinaze-9 ale matricei plasmatice. Eur J Heart Fail, 9, 1058-1063.

Sabbah, HN (2004). Efectele dispozitivului de sprijin cardiac asupra remodelării inverse: mecanisme moleculare, biochimice şi structurale. J Card Fail, 10, S207-S214.

Hudlicka, O., Brown, M., & Egginton, S. (1992). Angiogeneza în muşchiul scheletic şi cardiac. Physiol Rev, 72, 369-417.

Karch, R., Neumann, F., Ullrich, R., şi colab. (2005). Modelul spaţial al capilarelor coronariene la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată, ischemică sau inflamatorie. Cardiovasc Pathol, 14, 135-144.

Abraham, D., Hofbauer, R., Schafer, R., et al. (2000). Reglarea selectivă a VEGF-A(165), VEGF-R(1) şi scăderea densităţii capilare la pacienţii cu cardiomiopatie dilativă, dar nu ischemică. Circ Res, 87, 644-647.

Hara, Y., Inoue, K., Ogimoto, A., et al. (2005). Efectul terapiei cu beta-blocante asupra defectelor de perfuzie miocardică în scintigrafia cu taliu-201 la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. Cardiologie, 104, 16-21.

Akinboboye, OO, Chou, RL şi Bergmann, SR (2002). Creşterea fluxului sanguin miocardic în bolile de inimă hipertensive de către antagoniştii angiotensinei: o comparaţie între lisinopril şi losartan. J Am Coll Cardiol, 40, 703-709.

de Boer, RA, Siebelink, HJ, Tio, RA, et al. (2001). Carvedilolul creşte factorul de creştere a endoteliului vascular plasmatic (VEGF) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică 1. Eur J Heart Fail, 3, 331-333.

Hall, JL, Grindle, S., Han, X., şi colab. (2004). Profilarea genomică a inimii umane înainte şi după suportul mecanic cu un dispozitiv de asistenţă ventriculară dezvăluie modificări ale reţelelor de semnalizare vasculară. Physiol Genomics, 17, 283-291.

Knaapen, P., van Campen, LM, de Cock, CC, et al. (2004). Efectele terapiei de resincronizare cardiacă asupra rezervei de perfuzie miocardică. Circulation, 110, 646-651.

Rastogi, S., Gupta, RC, Mishra, S., et al. (2005). Terapia pe termen lung cu Acorn Cardiac Support Device normalizează expresia genetică a factorilor de creştere şi a gelatinazelor la câinii cu insuficienţă cardiacă. J Heart Lung Transplant, 24, 1619-1625.

Chaudhry, PA, Mishima, T., Sharov, VG, et al. (2000). Reţinerea epicardică pasivă previne remodelarea ventriculară în insuficienţa cardiacă. Ann Thorac Surg, 70, 1275-1280.

Doughty, RN, Whalley, GA, Gamble, G., şi colab. (1997). Remodelarea ventriculară stângă cu carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă datorată bolii cardiace ischemice. J Am Coll Cardiol, 29, 1060-1066.

Wong, M., Staszewsky, L., Latini, R., et al. (2002). Valsartanul aduce beneficii structurii şi funcţiei ventriculare stângi în insuficienţa cardiacă: studiu ecocardiografic Val-HeFT. J Am Coll Cardiol, 40, 970-975.

Chan, AK, Sanderson, JE, Wang, T., şi colab. (2007). Antagonismul receptorilor de aldosteron induce remodelarea inversă atunci când este adăugat la blocarea receptorilor de angiotensină în insuficienţa cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 50, 591-596.

Klotz, S., Deng, MC, Stypmann, J., şi colab. (2004). Presiunea ventriculară stângă şi descărcarea volumului în timpul suportului pentru dispozitivul de asistenţă al ventriculului stâng pulsatil versus nepulsatil. Ann Thorac Surg, 77, 143-149.

Garcia, S., Kandar, F., Boyle, A., şi colab. (2008). Efectele dispozitivelor de asistenţă ventriculară stângă cu flux pulsatil şi continuu asupra descărcării ventriculare stângi. J Heart Lung Transplant, 27, 261-267.

Mancini, DM, Beniaminovitz, A., Levin, H., şi colab. (1998). Incidenţa scăzută a recuperării miocardice după implantarea dispozitivului de asistare a ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 98, 2383-2389.

Maybaum, S., Mancini, D., Xydas, S., şi colab. (2007). Îmbunătăţirea cardiacă în timpul suportului circulator mecanic: un studiu prospectiv multicentric al grupului de lucru LVAD. Circulation, 115, 2497-2505.

St John Sutton, MG, Plappert, T., Abraham, WT, şi colab. (2003). Efectul terapiei de resincronizare cardiacă asupra dimensiunii şi funcţiei ventriculului stâng în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 107, 1985-1990.

Naismith, JH, Devine, TQ, Brandhuber, BJ şi colab. (1995). Dovezi cristalografice pentru dimerizarea receptorului factorului de necroză tumorală neligandată. J Biol Chem, 270, 13303-13307.

Linde, C., Leclercq, C., Rex, S., et al. (2002). Beneficiile pe termen lung ale stimularii biventriculare în insuficienţa cardiacă congestivă: rezultate din studiul MUltisite STimulation in cardiomiopathy (MUSTIC). J Am Coll Cardiol, 40, 111-118.

Mann, DL, Acker, MA, Jessup, M., şi colab. (2007). Evaluarea clinică a dispozitivului de sprijin cardiac CorCap la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. Ann Thorac Surg, 84, 1226-1235.

Starling, RC, Jessup, M., Oh, JK şi colab. (2007). Beneficii susţinute ale dispozitivului de sprijin cardiac CorCap asupra remodelării ventriculare stângi: rezultate de urmărire de trei ani din studiul clinic Acorn. Ann Thorac Surg, 84, 1236-1242.

Bouchart, F., Tabley, A., Litzler, PY, et al. (2001). Revascularizarea miocardică la pacienţii cu disfuncţie ischemică severă a ventriculului stâng. Urmărire pe termen lung la 141 de pacienţi. Eur J Cardiothorac Surg, 20, 1157-1162.

Jones, RH, Velazquez, EJ, Michler, RE, et al. (2009). Chirurgie de bypass coronarian cu sau fără reconstrucţie ventriculară chirurgicală. NEngl J Med, 360, 1705-1717.

Starling, RC, McCarthy, PM, Buda, T., et al. (2000). Rezultatele ventriculectomiei parţiale stângi pentru cardiomiopatie dilatată: observaţii hemodinamice, clinice şi ecocardiografice. J Am Coll Cardiol, 36, 2098-2103.

Dickstein, ML, Spotnitz, HM, Rose, EA şi colab. (1997). Chirurgie de reducere a inimii: o analiză a impactului asupra funcţiei cardiace. J Thorac Cardiovasc Surg, 113, 1032-1040.

Athanasuleas, CL, Buckberg, GD, Stanley, AW, et al. (2004). Restaurarea ventriculară chirurgicală în tratamentul insuficienţei cardiace congestive datorată dilataţiei ventriculare post-infarct. J Am Coll Cardiol, 44, 1439-1445.

Bach, DS şi Bolling, SF (1996). Îmbunătăţirea după corectarea insuficienţei mitrale secundare în cardiomiopatia terminală cu anuloplastie mitrală. Am J Cardiol, 78, 966-969.

Acker, MA, Bolling, S., Shemin, R., şi colab. (2006). Chirurgia valvei mitrale în insuficienţa cardiacă: perspective din studiul clinic Acorn. J Thorac Cardiovasc Surg, 132, 568-577.

Wu, AH, Aaronson, KD, Bolling, SF şi colab. (2005). Impactul anuloplastiei valvei mitrale asupra riscului de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă mitrală şi disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 45, 381-387.

Chen, Y., Park, S., Li, Y., şi colab. (2003). Modificări ale expresiei genelor în miocardul defectuos după suportul dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. Physiol Genomics, 14, 251-260.

Chen, MM, Ashley, EA, Deng, DX şi colab. (2003). Rol nou pentru apelina inotropă endogenă puternică în disfuncţia cardiacă umană. Circulaţie, 108, 1432-1439.

Margulies, KB, Matiwala, S., Cornejo, C., et al. (2005). Mesaje mixte: modele de transcripţie în eşecul şi recuperarea miocardului uman. Circ Res, 96, 592-599.

Hall, JL, Birks, EJ, Grindle, S., et al. (2007). Semnătura moleculară a recuperării după sprijinul combinat al dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă (LVAD) şi terapie farmacologică. Eur Heart J, 28, 613-627.

CAPITOLUL 9

# Activarea sistemului renină-angiotensină în insuficienţa cardiacă

Rajesh Kumar, Kenneth M. Baker şi Jing Pan

## SISTEMUL RENINA-ANGIOTENSINĂ

Sistemul renină-angiotensină (RAS) este un factor determinant major al funcţiei cardiovasculare şi renale. Inhibitorii RAS oferă adesea prima linie de tratament pentru hipertensiunea arterială, reducerea postsarcină şi prevenirea şi tratamentul insuficienţei cardiace (vezi capitolul 45).1 În cea mai simplă formă, RAS constă dintr-o cascadă de reacţii enzimatice care implică trei componente: angiotensinogen (Ao), renina şi enzima de conversie a angiotensinei (ACE), care generează un produs biologic activ al angiotensinei (ACE). Ang II se leagă de două tipuri de receptori specifici, angiotensină de tip 1 (AT1R) şi de tip 2 (AT2R). Ambii receptori aparţin familiei de şapte domenii transmembranare, receptori heterotrimerici cuplati cu proteina G (GPCR). Majoritatea acţiunilor dăunătoare ale Ang II au fost atribuite interacţiunii cu receptorul AT1, care este receptorul predominant în ţesuturile adulte, în timp ce AT2 produce în general efecte benefice.2 Au fost dezvoltate mai multe clase de medicamente pentru blocarea RAS, fie la nivelul sintezei Ang II, prin inhibarea reacţiilor enzimatice catalizate sau prevenirea interacţiunii cu Ang II, catalizate de ACE, sau prin prevenirea interacţiunii cu AT II.

Cea mai apropiată componentă a RAS, renina, a fost identificată cu mai bine de 100 de ani în urmă de Tigerstedt şi Bergman.3 Descoperirile din ultimele 2 decenii au condus la caracterizarea RAS, atât ca sisteme sistemice, cât şi ca sisteme locale sau tisulare.4 Contribuţia relativă a RAS sistemic versus un local la diferitele patologii, cum ar fi hipertensiunea arterială şi insuficienţa cardiacă,5 este încă în dezbatere. Au fost identificate RAS, care includ noi peptide de angiotensină, enzime care catalizează sinteza acestor peptide, receptori pentru aceste noi peptide şi noi roluri pentru renină şi prorenină.0-9.

## RAS SISTEMIC

RAS sistemic este cunoscut şi ca RAS clasic, circulator sau endocrin, cu Ao şi renina secretate în circulaţie din ficat şi rinichi (aparatul juxtaglomerular), respectiv, iar etapa finală a sintezei Ang II are loc în circulaţie prin acţiunea ACE (membrană legată de celulele endoteliale), care are ca rezultat conversia Anga-II în decapeptidă (fig.19). Circulaţia Ao şi renina par să contribuie la sinteza Ang II la nivel local la nivelul ţesuturilor, estompând distincţia dintre sistemele sistemice şi cele locale.10 RAS circulant este implicat în principal în răspunsurile acute de menţinere a volumului plasmatic şi homeostaziei electroliţilor. Acestea includ vasoconstricţia, un efect direct asupra reabsorbţiei tubulare de sodiu şi secreţia de aldosteron. Deşi unele dintre efectele descrise anterior ar putea fi atribuite RAS local în rinichi, studii recente au abordat această problemă folosind knockout-ul specific de ţesut al AT1R. Se pare că, în timp ce AT1R renal şi vascular contribuie în mod egal la menţinerea tensiunii arteriale normale, efectele hipertensive ale Ang II necesită AT1R în rinichi.11

Angiotensinogen

(452 aminoacizi)

Angiotensină I
(DRVYIHPFHL)

Angiotensina II

(DRVYIHPF)

AT1R  AT2R

NA+ şi retenţie de apă  Vasodilataţie

Secreţia de aldosteron

Vasoconstricţie

**FIGURA 9-1 Sistemul sistemic renină-angiotensină. RAS sistemic este compus din Ao derivat din ficat, renina derivata din rinichi si ACE derivat din endoteliu. Acesta din urmă este deosebit de abundent în celulele endoteliale pulmonare. Acţiunea secvenţială a reninei şi ACE asupra Ao produce octapeptida Ang II în circulaţie. Ang II acţionează prin legarea de AT1R şi AT2R, care produc în general efecte opuse. AT1R este receptorul predominant în ţesuturile adulte. RAS sistemic este implicat în efecte acute de menţinere a homeostaziei apei şi sării şi a tensiunii arteriale.**

Dovezi recente sugerează că conductele colectoare, pe lângă celulele juxtaglomerulare, sunt o sursă importantă de prorenină circulantă în diabet.24 Femeile gravide au niveluri ridicate de prorenină circulantă, care provine în mare parte din ovare.25 Nu există dovezi ale conversiei proteolitice extrarenale a proreninei în renină; astfel rolul fiziologic al proreninei circulante a fost incert până la descoperirea recentă a receptorului (pro)reninei,23 care va fi descris mai târziu.

Sinteza şi secreţia de renină sunt promovate de tensiune arterială scăzută, stimuli simpatici şi prostaglandine şi sunt inhibate de hipertensiune arterială, sare şi supraîncărcare de volum.26 Ang II exercită, de asemenea, un feedback negativ asupra producţiei de renină de către celulele juxtaglomerulare,27 care este motivul creşterii reactive observate a reniinei cu blocarea RAS.

Enzima de conversie a angiotensinei

ACE este o dicarboxipeptidil peptidază de 150 până la 180 kDa, care scindează cei doi aminoacizi terminali din decapeptida angiotensină I (Ang I), un produs al reacţiei Ao şi renină, pentru a forma octapeptida Ang II. Spre deosebire de renină, ACE nu este specific unui singur substrat, ci scindează mai multe peptide, cum ar fi bradikinina, substanţa P şi tetrapeptida A-acetil-Ser-Asp-Lys-Pro (Ac-SDKP).28 Unele dintre efectele benefice ale inhibitorilor ACE au fost atribuite prevenirii degradării bradikininei şi Ac-SDKP. Pe lângă celulele endoteliale vasculare ale plămânilor, retinei şi creierului, ACE este, de asemenea, foarte exprimată pe marginea tubulară proximală a celulelor epiteliale din rinichi.29 În timp ce majoritatea ACE este ancorată de membrana celulară printr-o regiune hidrofobă C-terminală, eliminarea ACE eliberează enzima activă în diferite fluide corporale. Regiunea extracelulară a ACE conţine două domenii catalitice omoloage şi independente numite domenii N şi C. O izoformă a ACE care conţine doar domeniul C este exprimată în testicul, ceea ce duce la clasificarea ACE ca ACE somatic şi testicular. Un studiu recent pe şoareci modificaţi genetic a arătat că domeniul C al ACE este locul predominant al clivajului Ang I in vivo.30 Localizarea ACE pe membranele celulelor endoteliale generează Ang II în imediata apropiere a muşchiului neted vascular, ceea ce este important pentru efectele vasoconstrictoare ale peptidei. Şoarecii knockout ACE au tensiune arterială scăzută, cu defecte hematopoietice şi de dezvoltare.31

În ultimele 2 decenii, a devenit evident că mai multe ţesuturi, altele decât cele care contribuie la RAS circulant, exprimă toate componentele RAS şi generează Ang II la nivel local la nivelul ţesuturilor. Acest lucru a fost cel mai clar demonstrat în creier, unde componentele circulante nu pot intra din cauza barierei hemato-encefalice. Beneficiile inhibitorilor RAS, care nu pot fi explicate doar pe baza reducerii tensiunii arteriale, au consolidat conceptul de generare locală şi efectele Ang II. Progresele în tehnologia de cercetare, datorită disponibilităţii modelelor animale transgenice şi knockout (a componentelor RAS), au confirmat şi mai mult semnificaţia RAS local în diferite patologii. RAS locale au roluri specifice ţesuturilor şi sunt reglementate independent de sistemul circulant. Controversa majoră asociată cu RAS locale se referă la expresia reninei în ţesuturile extrarenale, în special în inimă. Cu toate acestea, acest lucru nu a subminat cu adevărat conceptul de RAS local, deoarece enzimele alternative, cum ar fi catepsinele şi chimaza, au fost identificate în mai multe ţesuturi şi care sunt implicate în conversia Ao în Ang II. Un RAS local a fost demonstrat în mod convingător în creier, inimă, vasculatură, rinichi, ochi, pancreas, organe reproducătoare şi ţesuturi limfatice şi adipoase.4 Dovezi recente au indicat că, în timp ce RAS circulant exercită efecte hemodinamice acute, RAS-urile tisulare sunt implicate în efecte pe termen lung ale insuficienţei renale şi remodelare a sistemului cardiac, cum ar fi insuficienţa renală ţintă şi remodelarea sistemului cardiac4. funcţiile RAS includ creşterea şi remodelarea celulelor inimii, reglarea tensiunii arteriale, efectele centrale asupra aportului de alimente şi apă şi secreţia de hormoni în pancreas.32

RAS cardiac

Cele mai multe dovezi susţin că Ang II cardiacă este sintetizată in situ şi nu provine din captarea din circulaţie (Figura 9-2). Un studiu cantitativ folosind perfuzie cu Ao marcată

radioactiv a arătat că mai mult de 90% din Ang I cardiacă şi 75% din Ang II cardiacă sunt sintetizate în situsurile cardiace.33 Componentele precursoare ale RAS pentru biosinteza Ang II sunt prezente atât în miocite cardiace, cât şi în fibroblaste.34 Concentraţia interstiţială a Ang II în inimă este de aproximativ 100 de ori mai mare decât concentraţia plasmatică a miocardiei A, deşi concentraţia plasmatică A este de aproximativ 100 de ori mai mare decât cea a miocardiei A. doar 1% până la 4% din plasmă.35-30 Există dezbateri cu privire la care şi în ce cantitate componentele RAS sunt sintetizate local sau sunt preluate din plasmă. Cea mai mare parte a controverselor se referă la sursa reninei în inimă.10 A fost propusă captarea activă din plasmă de către celulele endoteliale, cardiomiocite şi fibroblaste, în plus faţă de sinteza de novo.37-39 Au fost descrise două mecanisme de captare: unul care este mediat de receptorii manoză-6-fosfat şi altul care nu reprezintă în principal receptorii de manoză-6-fosfat şi altul care nu reprezintă în principal. prorenina glicozilată de către celulele inimii, în timp ce aceasta din urmă implică absorbţia proreninei neglicozilate şi are ca rezultat generarea intracelulară de peptide de angiotensină.41 Dovezile emergente sugerează că în condiţii specifice renina este sintetizată în ţesuturile cardiovasculare. ARNm al reninei a fost detectat în atrii cardiace, ventriculi şi culturi primare de miocite ventriculare de şobolan nou-născuţi şi adulţi.34-42 Au fost raportate niveluri cardiace crescute de ARNm de renină la pacienţii care au urmat infarct miocardic şi în ventriculii animalelor cu experimente experimentale.

modele de infarct.43 ARNm-ul şi proteina reninei au fost detectate în miocitele cardiace canine, ale căror niveluri sunt reglate în sus de insuficienţa cardiacă indusă de stimularea ventriculară.44 Un al doilea transcript al reninei, lipsit de regiunea de codificare pentru peptida semnal secretor şi numit Exonul 1A renină, a fost detectat în creier, în mod interesant, în glandele adrenale, ex. renina este singura transcriere a reninei exprimată în inimă. Această din urmă observaţie poate ajuta la explicarea discrepanţei din literatura de specialitate în ceea ce priveşte exprimarea reninei cardiace. Este posibil ca metodele utilizate în studiile cu rezultate negative să nu fi detectat această transcriere nou identificată. Interesant este că acest ARNm care codifică renina potenţial intracelulară este supraregulat în ventriculul stâng în urma infarctului miocardic.45 Astfel, a fost sugerată posibilitatea apariţiei a două RAS cardiace, unul RAS intracardiac şi altul un RAS intracelular condus de exonul 1A renină.41

Producţia locală de Ao şi ACE este mai puţin controversată. ARNm şi proteina Ao au fost detectate în inima omului, câinelui şi şobolanului, precum şi în miocitele şi fibroblastele cardiace de şobolan în cultura celulară primară.34 A fost raportată reglarea în creştere a genei Ao în inimă, într-un model experimental de supraîncărcare a presiunii.46 ACE a fost detectată în inima umană şi de şobolan, cu cantităţi mai mari în atrii în comparaţie cu celulele fibroblastice majore. tipuri de inimă care exprimă ACE. ACE a fost de asemenea detectat în culturi primare de miocite cardiace adulte şi neonatale.42-49 Există şi alte enzime, cum ar fi catepsinele şi chimaza, care pot înlocui renina şi ACE în procesarea Ao în inimă. S-a demonstrat că catepsina D creşte numărul de miocite cardiace de la inimile canine cu ritm defect, iar catepsina G a fost crescută în mastocite ale inimii nefuncţionale la oameni.44,50 Rolul implicării catepsinei D în generarea Ang II este evident în VSMC, unde

catepsina D este principalul răspuns aspartic la proteinază aspartică la sinteza de glucoză D II sporită. sau o modificare a VSMC, de la fenotipul contractil la unul sintetic.52,53 Catepsina D scindează Ao în Ang I şi chimaza transformă Ang I în Ang II. Chimaza este foarte specifică pentru Ang I şi nu degradează bradikinina şi peptida intestinală vasoactivă. În extractele miocardice de la om şi câine, chimaza a reprezentat aproximativ 90% din activitatea de formare a Ang II; totuşi, contribuţia în ţesutul intact nu este clară.54,55 Căile duale ale generării Ang II, de către chimază şi ACE, s-au demonstrat că au un rol important în remodelarea cardiacă, în inimile de hamster supraîncărcate de presiune şi la şoarecii transgenici care supraexprimă chimaza umană în inimă.56,57 În plus faţă de formarea Ang II, chimaza poate produce efecte independente de Ang II prin conversia TGF-|3 latent în TGF-p activ şi procolagen de tip 1 în colagen. cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă indusă de tahicardie.60 Astfel, căile alternative de sinteza Ang II sunt prezente în inimă; deşi rămâne neclar în ce situaţii are loc sinteza Ang II independentă de renină sau independentă de ACE.

Activitatea RAS cardiacă este sub controlul influenţelor reglatoare specifice ţesutului şi diferă de cea a RAS sistemic. De exemplu, o creştere a masei ventriculare stângi produsă de constricţia aortei abdominale poate fi prevenită de un inhibitor ECA fără modificarea postîncărcării.61 Activitatea RAS cardiacă este influenţată de mai multe stări fiziopatologice. Supraîncărcarea de volum este asociată cu expresia crescută a reninei şi ACE, în timp ce supraîncărcarea de presiune creşte expresia Ao şi AT1.34 Întinderea mecanică a miocitelor cardiace creşte eliberarea Ang II din celule.62 Expresia genei Ao este crescută în inimă de cardiotrofină-1, glucocorticoizi, estrogen şi hormon tiroidian, care stimulează producţia de peptidă II, la rândul său, antriurală34,6. reglează nivelurile de renina şi ARNm Ao.34 Ang II are un efect diferenţial asupra expresiei reninei şi Ao în miocitele şi fibroblastele cardiace, reglându-le pozitiv pe primele, în timp ce le reglează negativ pe cele din urmă.62,64 Împreună, aceste observaţii sugerează că RAS reprezintă o buclă paracrină/autocrină auto-susţinută, care involuează atât fibroblastele cardiace, cât şi miocitocrinele cardiace.

RAS cardiac intracelular

În plus faţă de RAS sistemic şi local, studii recente au furnizat dovezi ale unui RAS complet, funcţional în interiorul celulelor, descris ca un RAS „intracrin" sau intracelular (Figura 9-3).7 RAS intracelular este caracterizat prin prezenţa componentelor în interiorul celulei, sinteza Ang II intracelular şi acţiuni ale Ang II care provin din locaţia intracelulară. După cum sa menţionat mai devreme, Ao şi renina sunt în general secretate de celulele în care are loc sinteza, ceea ce face ca conceptul de sinteza intracelulară a Ang II să pară neplauzibil. Cu toate acestea, studii recente au demonstrat că, în anumite condiţii, celulele redistribuie Ao şi renina, ducând la sinteza intracelulară şi reţinerea Ang II.

membrană

Într-un sistem intracelular.53 Studiile au arătat că participarea unor mecanisme alternative pentru sinteza Ang II poate depinde de stimul şi tipul de celulă.67 Mai multe celule, cum ar

fi miocitele cardiace, fibroblastele, celulele mezangiale renale şi celulele musculare netede vasculare (VSMC), s-au dovedit că sintetizează Ang II intracelular în condiţii hiperglicemice.53’00’07. sunt crescute în continuare în asociere cu hipertensiunea arterială.08 În plus faţă de sinteza Ang II, au fost demonstrate situsuri de legare funcţionale intracelulare a Ang II pe nucleii renali şi hepatocitari şi pe cromatină.09-72 Deşi situsurile de legare ale Ang II nucleare sunt asemănătoare AT1R, natura legării cromatinei nu este cunoscută. A fost demonstrată cuplarea cromatinei şi a receptorilor Ang II de membrană nucleară la creşterea sintezei ARN şi a transcripţiei genice a Ao, reninei şi factorului de creştere derivat din trombocite (PDGF).73

Acţiunile intracelulare ale Ang II au fost denumite acţiuni „intracrine”.74 Producţia intracelulară de Ang II în miocite cardiace cultivate şi în inima şoarecelui folosind un promotor specific a dus la creşterea celulelor hipertrofice şi respectiv hipertrofie biventriculară.75 Modelul in vivo a fost însoţit de o creştere a expresiei genelor, dar fără nicio modificare a tensiunii arteriale. S-a demonstrat că microinjectarea Ang II în VSMC de şobolan creşte Ca2+ citosolic şi nuclear ([Ca2+]i), care a fost secundară unui influx de Ca2+ extracelular.70 În plus, Ang II intracelular participă la stresul oxidativ indus de diabet şi la fibroza cardiacă în inimile de şobolan. Studiile asupra miocitelor cardiace de şobolan nou-născuţi de cultură au arătat că Ang II intracelular reglează Ao, renina şi receptorul AT1R printr-un mecanism de feedback pozitiv.00 Unele dintre efectele intracrine ale Ang II nu sunt blocate de blocanţii receptorilor de angiotensină (BRA) din cauza penetrării celulare limitate a acestor medicamente sau a posibilelor mecanisme independente de AT1R75.

Semnificaţia fiziopatologică a RAS cardiac intracelular rămâne de determinat în populaţia clinică generală.78 Diabetul este un stimul major pentru activarea RAS intracelular. Deoarece sinteza miocitelor cardiace Ang II în diabet este dependentă de chimază şi efectele intracelulare Ang II nu sunt blocate de ARB, modalităţile terapeutice, altele decât ARB şi inhibitorii ECA, care ar bloca sinteza intracelulară sau efectele intracrine ale Ang II, ar putea oferi un rezultat mai bun la pacienţii diabetici, prin reducerea afectarii organelor terminale.

Ang II a fost considerat în mod tradiţional produsul final activ biologic al RAS. Dovezile recente indică faptul că angiotensinele suplimentare cu lanţ mai scurt servesc şi ca peptide efectoare în acest sistem (Figura 9-4). Aceste peptide cu lanţ mai scurt includ Ang (1-7), o heptapeptidă căreia îi lipseşte fenilalanina C-terminală a Ang II; Ang III, o heptapeptidă lipsită de restul de aspartat N-terminal; şi Ang IV, o hexapeptidă, lipsită de cei doi aminoacizi N-terminali. Modularea nivelurilor de peptide şi a enzimelor care generează aceste peptide a fost asociată cu reglarea cardiovasculară, aşa cum se discută în secţiunea următoare. În plus faţă de aceste peptide, au fost descrise noi funcţii ale (pro)reninei care probabil vor avea un impact semnificativ asupra abordărilor noastre terapeutice ale bolilor cardiovasculare.

Ang (1-7) şi ACE2

Ang (1-7) se formează fie prin acţiunea endopeptidazei neutre asupra Ang I, fie prin monocarboxipeptidaza recent descoperită, enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2),

asupra Ang II. Ang (1-7) provoacă răspunsuri cardiovasculare, cum ar fi antihipertensive, antihipertrofice, antifibrotice şi antitrombotice, care sunt în general opuse celor mediate de Ang II. Efectele Ang (1-7) pot fi mediate prin semnalizare directă ca rezultat al legării la receptorul Mas cuplat cu proteina G, un produs al oncogenei Mas, sau prin modularea semnalizării receptorilor AT1, ca rezultat al heterodimerizării receptorilor Mas şi AT1. calea preferată. Au fost raportate generarea locală de Ang (1-7) în miocardul câinilor şi creşterea Ang (1-7) în miocitele cardiace în timpul dezvoltării insuficienţei cardiace ulterioare ligaturii arterei coronare.81'82 În plus, perfuzia intravenoasă de Ang (1-7) atenuează dezvoltarea insuficienţei cardiace după infarctul miocardic, sugerând un rol al enzimei ACE în remodelarea acestei peptide. a crescut semnificativ în inima umană în deficienţă.84 Şoarecii ACE2-knockout au disfuncţie ventriculară stângă şi subţierea peretelui, împreună cu niveluri crescute de Ang II. Doubleknockout-ul ACE şi ACE2 previne complet anomaliile cardiace şi creşterea producţiei de Ang II.85 Supraexpresia ACE2 mediată de lentiviral are efecte de ameliorare asupra tensiunii arteriale

şi fibroză cardiacă la şobolanii hipertensivi spontan. În mod similar, există un efect protector asupra inimii prin păstrarea funcţiei cardiace, a mişcării peretelui ventricular stâng şi a contractilităţii, într-un model de infarct miocardic.86 Cu toate acestea, şoarecii transgenici cu expresie crescută a ACE2 cardiac prezintă o incidenţă mare a morţii subite din cauza tahicardiei ventriculare şi fibrilaţiei ca urmare a joncţiunii gap-ului, echilibrarea eficientă a joncţiunii gap între ACE2 şi proliferarea vasoconstrictive. efectele Ang II şi efectele vasodilatatoare şi antiproliferatoare ale Ang (1-7).88 Cardiomiopatia dependentă de vârstă la şoarecii ACE2 nul a fost legată de creşterea stresului oxidativ mediat de Ang II şi infiltrarea neutrofilă în absenţa ACE2.89 Screening-ul bazat pe structură al compuşilor terapeutici în dezvoltare a identificat candidaţii hipertensiunii arteriale care sporesc activitatea hipertensiunii sanguine în vitro in vitro. şobolani.90 În plus, a fost observată îmbunătăţirea funcţiei cardiace şi inversarea fibrozei miocardice, perivasculare şi renale cu aceşti compuşi.

Ang III

Ang III, numită şi Ang-(2-8), este generată din Ang II de aminopeptidaza A (APA), care scindează legătura Asp1-Arg2 din Ang II. Rolul fiziologic major al Ang III este în creier, unde s-a dovedit a fi mai important decât Ang II, în reglarea centrală a hipertensiunii arteriale şi a eliberării vasopresinei.91 Ang III are afinitate pentru receptorii AT1R şi AT2R care este comparabilă cu cea a Ang II.91 APA este, de asemenea, puternic exprimată în rinichi. S-a demonstrat recent că conversia renală a Ang II în Ang III este critică pentru natriureza mediată de AT2R şi poate avea un rol semnificativ în tulburările caracterizate prin Na+ şi retenţia de lichide, cum ar fi hipertensiunea arterială şi insuficienţa cardiacă congestivă.92 Ang III, APA şi aminopeptidaza N (APN) ar putea oferi o ţintă terapeutică centrală presupusă pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.93

Ang IV

Ang III este metabolizată la angiotensină IV (Ang IV) de către APN. Ang IV mediază funcţiile fiziologice din sistemul nervos central, inclusiv reglarea fluxului sanguin, învăţarea şi memoria.94 Ang IV se leagă de o proteină membranară integrală de tip II, numită AT4, care a fost recent identificată ca aminopeptidază reglată de insulină (IRAP).95 AT4/IRAP este exprimată în mai multe ţesuturi, inclusiv creier, rinichi, vase de sânge şi inimă. Acţiunile Ang IV, mediate prin receptorul AT4, pot fi legate de activarea mai multor căi de semnalizare intracelulară sau de inhibarea activităţii enzimatice a IRAP, ale cărei substraturi fiziologice includ vasopresina.96 Mai multe studii au sugerat un rol pentru Ang IV în bolile cardiovasculare, prin aceea că Ang IV îmbunătăţeşte creşterea celulelor în fibroblastele cardiace, în endotele, VSMClium IV şi VSMClium IV. factorul de transcripţie proinflamator NF kB, care reglează expresia mai multor gene implicate în aterogeneză şi tromboză.97

Receptor pro(renină).

Pro(renina), precursorul inactiv al reninei, a raportat niveluri în sânge de până la zece ori mai mari decât renina, în special în diabet.24-98 În mod interesant, nu se cunoaşte nicio zonă de activare extrarenală a proreninei, ceea ce a condus la speculaţia că prorenina nu are niciun rol fiziologic semnificativ. Cu toate acestea, identificarea recentă a unui receptor specific (pro)reninei ne-a schimbat înţelegerea cu privire la rolurile (pro)reninei în procesele fiziopatologice.23 Receptorul (pro)reninei este o proteină de 350 de aminoacizi, cu un singur domeniu transmembranar care este exprimat în mai multe ţesuturi, inclusiv inima. Receptorul (pro)reninei leagă în mod specific atât renină, cât şi prorenină. După legarea de receptor, o modificare conformaţională face ca prorenina să fie activă catalitic, care poate produce Ang II la nivel local şi, prin urmare, disponibilă pentru a se lega de receptorii Ang II.99 Astfel, prorenina circulantă ar putea contribui semnificativ la producţia tisulară de Ang II.23 Eficienţa catalitică a reninei pentru generarea Ang II este, de asemenea, îmbunătăţită atunci când este legată de acest receptor. Pe lângă faptul că oferă o capacitate îmbunătăţită de generare locală de Ang II, receptorul (pro)renină mediază evenimentele de semnalizare intracelulară, care probabil contribuie la efectele patologice ale activării RAS.100 Când se leagă de receptorul (pro)renină, renina şi prorenina activează MAPK-urile legate de semnal extracelular (ERK1/2), induc eliberarea şi eliberarea inhibitorului ADN a plasminotipului TGF şi a activatorului TGF. 1 (PAI-1) în celulele mezangiale, care poate contribui la apariţia bolii fibrotice renale, în special atunci când blocarea terapeutică a Ang II creşte nivelurile de renina plasmatică. AT1R.103 A mai fost

au raportat că prorenina exercită efecte independente de angiotensină în cardiomiocite.100 Prorenina a indus, de asemenea, stimularea căii p38 MAPK/HSP27, ducând la modificări ale dinamicii filamentului de actină care pot sta la baza hipertrofiei cardiace severe descrise la şobolanii cu supraexpresie hepatică a proreninei. Un rol funcţional direct al receptorului de renină/prorenină ar putea contribui la procese de boală, cum ar fi hipertensiunea arterială, insuficienţa cardiacă şi complicaţiile cardiovasculare induse de diabet zaharat.105 În concluzie, receptorul pro(renină) poate servi ca o nouă ţintă de tratament (blocante ale receptorilor), care previne atât generarea Ang II la situsurile tisulare, cât şi indusă de prorenină, efect independent de Ang II-95.

## CĂI DE SEMNALIZARE MEDIATE DE ANGIOTENSINĂ II ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA (vezi capitolul 45)

### Receptorii angiotensinei II

Ang II, principala peptidă bioactivă a sistemului renină-angiotensină, are un rol critic în controlul homeostaziei cardiovasculare. Este important în diferite boli cardiovasculare, cum ar fi hipertensiunea arterială, ateroscleroza, restenoza după angioplastie şi insuficienţa cardiacă congestivă.106-108 Acţiunile multiple ale Ang II sunt mediate prin căi de semnalizare intracelulare specifice, foarte complexe, care sunt stimulate în urma legării iniţiale a peptidei la receptori specifici. În celulele de mamifere, Ang II mediază efectele prin (cel puţin) doi receptori de membrană plasmatică cu afinitate mare: AT1 şi AT2. Ambele subtipuri de receptor au fost clonate şi caracterizate farmacologic.109-110 Cele două receptori, care aparţin superfamiliei de receptori cuplaţi cu proteina G (GPCR), au căi şi funcţii de semnalizare diferite.111,112 Subtipul receptorului AT1 (AT1R) este exprimat omniprezent şi este implicat în majoritatea acţiunilor biologice ale binecunoscutelor Ang II. AT1R a fost donat pentru prima dată în 1991109,113 şi constă din 359 de aminoacizi cu o masă moleculară de 41 kDa. Două subtipuri AT1R au fost descrise la rozătoare, AT1a şi AT1b, cu o identitate de secvenţă de aminoacizi mai mare de 94%114 şi care au proprietăţi farmacologice şi distribuţie tisulară similare. Gena AT1 umană a fost mapată la cromozomul 3.115. AT1R este o glicoproteină care conţine situsuri de glicozilare extracelulară la capătul amino terminal (Asn4) şi a doua buclă extracelulară (Asp176 şi Asn188). Domeniul transmembranar de la extensia amino-terminală şi segmentele din prima şi a treia buclă extracelulară sunt responsabile pentru interacţiunile proteinei G cu receptorul.116 AT1R interacţionează cu diferite proteine G heterotrimerice, inclusiv Gq/11, Gi/o, Ga12 şi Ga13, care se cuplează la cascade de semnalizare distincte. AT1R transactivează căile de creştere şi mediază efectele majore ale Ang II, cum ar fi vasoconstricţia, secreţia de aldosteron, contractilitatea cardiacă crescută, reabsorbţia tubulară renală de sodiu, proliferarea celulară, hipertrofia vasculară şi cardiacă, răspunsurile inflamatorii şi stresul oxidativ. Coada citoplasmatică.118 Internalizarea GPCR implică fosforilarea receptorului, care poate fi mediată parţial prin caveola.119 Studiile au arătat că un segment bogat în serină/treonină al capătului carboxi terminal este esenţial pentru fosforilarea şi internalizarea receptorului120 şi că receptorul protein kinazei G (GRK) are un rol important în desensibilizarea serinei AT1. a receptorului ocupat de agonist.121

Spre deosebire de AT1R, rolul fiziologic al AT2R a fost mai puţin bine caracterizat. AT2R este diferit de AT1R în organizarea genomică, expresia specifică ţesutului şi în mecanismele de semnalizare. AT2R este caracterizat printr-o afinitate mare pentru antagoniştii receptorilor nonpeptidici PD123319, PD123177 şi CGP42112 şi o afinitate foarte scăzută pentru losartan şi candesartan (antagonişti selectivi ai AT1R). într-o varietate de specii, inclusiv oameni, şobolani şi şoareci. 110.123.124 AT2R este un receptor cu şapte domenii transmembranare, codificat de o proteină de 363 de aminoacizi cu o masă moleculară de 41 kDa, dar împărtăşeşte doar 34% identitate de secvenţă cu AT1R.124 Interesant, gena care codifică AT2R este localizată pe cromozomul II, în contrast cu AT2R, prin stimularea AT2R,

în AT2R. nu este urmată de interacţiunea receptorului activat cu p-arrestinele şi internalizarea ulterioară,125 sugerând că mecanismele clasice, mediate de p-arrestină, nu participă la desensibilizarea omoloagă a AT2R şi că reglarea sa este diferită de AT1R şi de majoritatea celorlalte GPCR. AT2R este foarte exprimat în ţesuturile fetale, expresia scăzând dramatic după naştere şi fiind limitată la doar câteva organe, inclusiv sistemul cardiovascular. AT2R sunt reexprimate la animalul adult după leziuni cardiace şi vasculare şi în timpul vindecării rănilor, sugerând un rol pentru acest receptor în remodelarea, creşterea şi/sau dezvoltarea ţesuturilor. AT2R induce adesea răspunsuri opuse la AT1R, incluzând vasodilataţie, anticreştere, efecte antihipertrofice şi cardioprotectoare.126-128 AT2 exercită efecte antiproliferative şi apoptotice în VSMC şi scade formarea neointimală ca răspuns la leziuni prin contracararea acţiunilor Ang II mediate de calea inimii,1229129. stări, inhibând creşterea şi remodelarea şi inducerea vasodilataţiei.130 După infarctul miocardic (IM), supraexprimarea AT2R ajută la păstrarea funcţiei ventricularului stâng (LV), indicând un rol benefic pentru AT2 în remodelarea post-infarct miocardic.127,131 Supraexprimarea AT2R în ventriculul stâng al şobolanilor supraîncărcaţi cu presiune

**140 fibroza miocardică şi diametrul miocitelor, indicând faptul că supraexpresia AT2R în miocitele cardiace modifică răspunsul patologic la hipertrofia ventriculară indusă de banda aortică. şobolanii 133 şi CH 9 au un rol semnificativ în protecţia împotriva dezvoltării timpurii a dilataţiei VS şi în scăderea mortalităţii precoce după IM. Efectele cardioprotectoare ale antagoniştilor AT1R în remodelarea post-IM sunt probabil legate în parte de răspunsurile mediate de Ang II prin intermediul AT2R.127,128**

Au fost descrişi alţi doi receptori Ang II: AT3 şi AT4. AT3R este specific peptidei, recunoscând în principal Ang II. Acest subtip nu se leagă de liganzi nonpeptidici, cum ar fi losartanul sau PD123319 (antagonist selectiv AT2R) şi a fost observat doar în liniile celulare. AT4R, care este distribuit în inimă, plămâni, rinichi, creier şi ficat, se leagă de Ang IV,134, dar nu losartan sau PD123319. AT4R a fost identificat în 1992 ca un situs specific de legare de mare afinitate pentru hexapeptida Ang IV (VYIHPF),135 o aminopeptidază reglată de insulină.95-130 Receptorii AT4 şi AT1/AT2 sunt entităţi distincte cu specificităţi diferite ale ligandului şi distribuţii diferenţiate ale ţesutului. eliberarea şi creşte activitatea endotelială de oxid nitric sintaza (eNOS).137-140 Ang IV stimulează, de asemenea, activitatea fosfatidilinozitol-3 kinazei (PI3K) şi fosfatidilinozitol-dependent kinazei 1 (PDK1) şi induce fosforilarea proteinei kinazei B şi ERK1/2. efectele proliferative ale peptidei. Ang IV a indus expresia inhibitorului 1 al plasminogenului activator în celulele endoteliale, sugerând un rol pentru Ang IV în fibrinoliză.142 Ang IV activează, de asemenea, calea NF kB şi creşte genele proinflamatorii în VSMC.97 AT4R a fost, de asemenea, caracterizat în inimă, unde Ang IV stimulează sinteza proteinelor în generarea de fibroblaste şi ejecţia ventriculară stângă143. a genelor imediate timpurii c-fos şi egr-1 în inima izolată.144,145 Aceste date sugerează că această peptidă de degradare a Ang II ar putea participa la patogeneza bolilor cardiovasculare. Cu toate acestea, importanţa generală a semnalizării mediate de AT4R în bolile cardiovasculare trebuie clarificată în continuare. În acest capitol, accentul nostru principal va fi pe căile de semnalizare mediate de AT1 şi AT2.

AT 1-Semnalizare intracelulară mediată

**Căi de semnalizare clasice dependente de proteina G. Ca şi alţi şapte membri ai familiei de receptori de domeniu care se întinde pe membrană, legarea agonistului de AT1R iniţiază o multitudine de evenimente intracelulare. AT1R se cuplează cu proteina Gq/11, care stimulează fosfolipaza C (PLC) pentru a genera mesagerii secundi diacilglicerol (DAG) şi inozitol trifosfat (IP3). DAG activează protein kinaza C (PKC) şi IP3 se leagă de receptorul său de pe reticulul sarcoplasmatic, deschizând un canal care permite efluxul de calciu în citoplasmă. Activarea fosfolipazei D (PLD) indusă de Ang II are ca rezultat hidroliza fosfatidilcolinei în colină şi acid fosfatidic (PA). PA este convertit rapid în DAG, ceea ce duce la activarea susţinută a PKC. Atât semnalizarea mediată de PKC, cât şi de calciu sunt implicate în vasoconstricţie şi hipertrofia cardiacă.140-149 S-a demonstrat că Ang II fosforilează şi activează fosfolipaza A2 (PLA2), ceea ce duce la producerea de acid arahidonic (AA), moleculă precursor pentru generarea de prostaglandine şi care este implicată în creşterea hiperfitrofiei cardiace indusă de Ang II. AT1R se cuplează, de asemenea, la Gi/o, inhibând adenilil ciclaza în mai multe ţesuturi ţintă, atenuând astfel producţia de AMPc mesager al doilea.151 Când producţia acestui din urmă vasodilatator este scăzută datorită activării AT1, rezultă o vasoconstricţie. AT1 este, de asemenea, implicat în deschiderea canalelor de Ca2+ şi un aflux de Ca2+ extracelular în celule.152,153 Activarea canalelor de Ca2+ de tip L este mediată de AT1R cuplat la proteinele G12/13 (Figura 9-0).154.**

**Fosforilarea tirozinei mediată de AT1. Ang II induce acţiuni prin activarea tirozin kinazelor, care la rândul lor fosforilează multe ţinte din aval, care sunt asociate cu creşterea şi apoptoza celulară, diferenţierea, transformarea şi contracţia vasculară. Tirozin kinazele activate de Ang II/AT1R includ multe receptori tirozin kinaze (RTK), cum ar fi receptorul factorului de creştere epidermic (EGFR), receptorul factorului de creştere derivat din trombocite (PDGFR) şi receptorul factorului de creştere asemănător insulinei (IGFR) şi tirozin kinazele nonreceptoare, cum ar fi kinazele familiei Src, kinazele Janus kinazei focale (FAK) tirozin kinaze (de exemplu, Pyk2), p130Cas şi PI3K (Figura 9-7).150.155-157 Stimularea Ang II a creşterii celulare a fost descrisă în miocitele cardiace şi VSMC. Aceste efecte sunt asociate cu o fosforilare crescută a tirozinei şi activarea MAPK-urilor şi a căilor aferente, care au ca rezultat o expresie crescută a genelor de răspuns timpuriu, cum ar fi c-fos, c-jun şi c-myc, controlând astfel proliferarea şi creşterea celulară. Rolul tirozin kinazelor în semnalizarea mediată de Ang II a fost revizuit pe larg în Touyz et al150,150,158 şi doar evoluţiile recente vor fi discutate aici.**

**Receptori tirozin kinaze. În ultimii ani, a devenit evident că transactivarea RTK-urilor de către agoniştii GPCR este un fenomen general care a fost demonstrat pentru multe GPCR-uri şi RTK-uri neînrudite.159,100 Efectele mitogenice ale Ang II pot fi mediate prin transactivarea RTK-urilor. Transactivarea mediată de AT1R a fost demonstrată pentru EGFR, PDGFR şi IGFR.101 EGFR este exprimat endogen în**

**numeroase tipuri de celule şi este un receptor important în controlul multor procese celulare fundamentale.102 Transactivarea este mediată de mai multe molecule de semnalizare intermediare, inclusiv Ca2+, PKC, Pyk2, PKC, Pyk2, oxygen şi specii reactive care generează metaloproteine (ROS şi Srcina) Liganzi asemănătoare EGF.101,103-105 Blocarea activităţii kinazei EGFR elimină semnalizarea în aval mediată de Ang II, cum ar fi activarea ERK1/2 în VSMC şi miocite cardiace,101,100 sugerând că transactivarea EGFR reprezintă majoritatea răspunsurilor induse de creşterea prin promovarea Ang II. Studiile au demonstrat că activarea EGFR este implicată în contracţia vasculară indusă de Ang II, creşterea celulelor, hipertrofia cardiacă şi hipertensiune arterială.107 Recent s-a demonstrat că transactivarea indusă de Ang II a receptorului IGF-1 este un mediator critic al activării PI3K de către Ang II.108,109. Kinaza sensibilă la ROS, diferită de Src sau JAK2.170 Sa demonstrat că transactivarea PDGFR indusă de Ang II contribuie la hipertrofia cardiacă şi la remodelarea vasculară.171-173.**

Tirozin kinaze nonreceptoare

**Src Family Kinaze. Studiile au demonstrat că kinazele familiei Src, cum ar fi c-Src, au un rol important în reglarea răspunsurilor de creştere induse de Ang II.174,175 Familia Src kinazei constă din cel puţin 14 membri, dintre care c-Src de 00 kDa este un prototip al membrilor celulari ai kinazelor familiei Src (Yes, Lck, Frng Blk şi Yrk). Toţi membrii familiei Src împărtăşesc domenii funcţionale comune, inclusiv o secvenţă de miristoilare N-terminală pentru ţintirea membranei, domeniile SH2 şi SH3 pentru legarea proteinelor şi un domeniu kinazei şi un domeniu necatalitic C-terminal.170 c-Src este exprimat abundent în VSMC şi cardiomiocite.**

**FIGURA 9-6 Căi clasice de transducţie a semnalului mediate de AT1R. Legarea Ang II la AT1 duce la activarea cuplată a proteinei G a PLC (fosfolipaza C) prin Gq, rezultând hidroliza fosfatidilinozitolului şi formarea acumulării de IP3 (inozitol trifosfat) şi DAG (diacilglicerol). IP3 mobilizează Ca2+ din depozitele reticulare sarcoplasmatice, iar DAG activează PKC (protein kinaza C). Atât semnalizarea mediată de PKC, cât şi de calciu sunt implicate în vasoconstricţie şi hipertrofia cardiacă. AT1R se cuplează cu Gj/O, rezultând inhibarea adenilil ciclazei şi atenuarea producţiei de cAMP, ducând la vasoconstricţie. Activarea fosfolipazei A2 (PLA2) duce la producerea de acid arahidonic (AA) şi la generarea de prostaglandine. Cuplarea AT1R la G12/13 are ca rezultat deschiderea canalelor de Ca2+ de tip L şi creşte influxul de Ca2+ extracelular.**

Ang II

Ang II

Ca2+

PLC

influxul de Ca2+

PLA2

PLD

PA

—► DAG

Adenil ciclaza

AA

Canale de Ca2+ de tip L

IP3

CH 9

Prostaglandine

Ca2+

PKC

tabără

**FIGURA 9-7 Ang II induce activarea tirozin kinazelor prin AT1R. Ang II influențează activitatea receptorilor tirozin kinazelor, cum ar fi EGFR (receptorul factorului de creștere epidermic) și PDGFR (receptorul factorului de creștere derivat din trombocite). Evenimentul de transactivare este mediat de mai multe molecule de semnalizare intermediare, inclusiv Ca2+, PKC, Pyk2, Src și specii reactive de oxigen (ROS). EGFR transactivat servește ca schelă pentru adaptoarele din aval, ceea ce duce la activarea MAPK-urilor. Ang II fosforilează, de asemenea, multiple tirozin kinaze nonreceptoare, cum ar fi JAK-STAT, FAK, Pyk2, p130Cas și PI3K. Tirozin kinazele activate fosforilează multe ținte în aval, care reglează efectele celulare induse de Ang II.**

și activat rapid de Ang II.177 S-a demonstrat că c-Src este activat de G|3y într-o manieră dependentă de ROS și este implicat în activarea unei varietăți de căi din aval. Activarea PLCy indusă de Src, care este un substrat pentru membrii familiei Src kinazei, promovează eliberarea de Ca2+ din depozitele intracelulare. Src este, de asemenea, necesar pentru activarea indusă de Ang II a ERK1/2, Pyk2 și a mai multor proteine din aval, inclusiv FAK, paxilină, JAK2, STAT1, caveolina și proteina adaptor Shc,178 indicând faptul că activarea Src

are un rol esenţial în Ang II mediată de citoscheletul, reorganizarea şi reorganizarea citoscheletale, migraţia focală, adeziunea şi formarea celulelor. Activarea crescută a Src de către Ang II poate fi un mediator important al hipertrofiei cardiace şi al remodelării vasculare.

**Activare FAK şi PYK2. FAK şi PYK2, denumite şi kinază de adeziune celulară, tirozin kinază focală de aderenţă asociată sau tirozin kinază proteină dependentă de calciu,179 sunt localizate în mod proeminent în cadrul adeziunilor focale şi au un rol de semnalizare în reglarea comportamentului celular rezultat din interacţiunea integrinei cu matricea extracelulară. Studiile anterioare au demonstrat că activarea FAK şi PYK2 au fost implicate în progresia hipertrofiei cardiomiocitelor şi au un rol important în efectele celulare mediate de Ang II.180-183 Ca o consecinţă a asocierii cu c-Src, FAK suferă o fosforilare suplimentară a tirozinei, ducând la FAK2 şi FAK12, ducând la ER şi Ras2, legare la ER activarea.179 Ang II induce rapid fosforilarea tirozinei FAK, permiţând aderenţa celulară la matricea extracelulară şi activarea proteinelor citoscheletice, inclusiv p130Cas, Pyk2, paxilină şi talină, toate interacţionând pentru a regla forma şi mişcarea celulei. kinaza ribozomală p70S6, care are un rol important în sinteza proteinei mediată de Ang II. Pyk2, un omolog FAK, este activat de AT1 şi este dependent de creşterea Ca2+ intracelular şi PKC.184-185 Deoarece Pyk2 este un candidat pentru reglarea c-Src şi leagă receptorii vasoconstrictori cuplaţi cu proteina G cu răspunsurile contractile, migratorii şi de creştere mediate de proteina tirozin kinazei, poate reprezenta un punct de convergen.**

**142 între căile de semnalizare dependente de Ca2+ şi căile proteinei tirozin kinazei în celulele cardiovasculare.**

**p130Cas. p130Cas a fost iniţial caracterizat ca o proteină care conţine fosfotirozină în celulele transformate v-Crk şi v-Src,186 servind ca o moleculă adaptoare, secvenţele bogate în prolină şi domeniul SH3 al cărora permit CH 9 o interacţiune cu Pyk2 în prezenţa Ang II şi furnizează motivele de legare ale CSH2 şi domeniile Src7. p130Cas este important pentru aderenţa celulară mediată de integrină prin recrutarea moleculelor de semnalizare citoscheletice, cum ar fi FAK, paxilină şi tensină la aderenţe focale.188 Fosforilarea p130Cas este dependentă de Ca2+, c-Src şi PKC şi necesită o reţea citoscheletică intactă. Alte studii au raportat că activarea p130Cas indusă de Ang II este independentă de Ca2+ şi PKC.189 Fosforilarea tirozinei indusă de Ang II a Src şi p130Cas s-a dovedit a fi esenţială în migrarea VSMC stimulată de Ang II prin activarea ERK1/2 şi JNK. neclar, poate contribui la reglarea expresiei a-actinei, proliferarea celulară, migrarea şi aderenţa celulară.**

**Activare JAK/STAT. Calea traductorului de semnal Janus kinazei (JAK) şi activatorului transcripţiei (STAT) este implicată într-o gamă largă de procese celulare distincte, inclusiv inflamaţia, apoptoza, reglarea ciclului celular şi dezvoltarea. zeul Janus,**

**funcţionează ca tirozin kinaze citosolice şi induc o cascadă de etape de fosforilare care au ca rezultat activarea proteinelor STAT. Fosforilarea tirozinei a STAT conduce la homodimerizare şi heterodimerizare STAT. Dimerii STAT sunt transportaţi rapid din citoplasmă la nucleu, unde activează transcripţia genelor. AT1 activează JAK2 şi Tyk2 în sistemul cardiovascular.194 În VSMC, JAK-urile aparent fosforilează proteinele STAT p91/84 (STAT1a/p), p113 (STAT2) şi p92 (STAT3) ca răspuns la Ang II, sugerând un rol pentru această cale în activarea genelor de răspuns de creştere precoce de către Ang II. Calea de semnalizare JAK-STAT activează genele de răspuns de creştere timpurie, care pot fi un mecanism pentru creşterea, remodelarea şi repararea vasculară şi cardiacă mediată de Ang II.195,196 S-a demonstrat că STAT-urile au un rol important în exprimarea genei angiotensinogenului în inimă. Activarea STAT5A şi STAT6 indusă de ischemie-reperfuzie sau infarct miocardic promovează legarea STAT-urilor de domeniul St al angiotensinogenului, ducând la creşterea expresiei genice a angiotensinogenului. angiotensinogen. Aceste studii susţin un rol pentru o buclă autocrină Ang II în semnalizarea JAK-STAT şi leziunile cardiace. Activarea JAK2 indusă de Ang II este de asemenea un pas important în dezvoltarea complicaţiilor vasculare diabetice.199**

**Fosfoinozitid 3-OH kinaza. PI3Ks sunt o familie de lipide şi protein kinaze responsabile pentru fosforilarea PtdIns la poziţia D3 a inelului inozitol. Aceste molecule acţionează ca mesageri secundari şi influenţează o varietate de răspunsuri celulare, inclusiv proliferarea, supravieţuirea, remodelarea citoscheletală şi recent au fost identificate ca având un rol important în reglarea creşterii cardiomiocitelor şi a VSMC. vivo. PI3K-urile din clasa IA sunt proteine heterodimerice, fiecare dintre ele constând dintr-o subunitate catalitică de 110 până la 120 kDa (p110a, 5 şi 8) şi o subunitate reglatoare asociată (p85a şi (5) care sunt esenţiale pentru interacţiunea acestor PI3K cu receptorii tirozin kinazele activate de PI3K PI3K (clasa IB3K activată de PI3K). Subunităţile proteinei G şi se asociază cu un adaptor p101 necesar pentru a răspunde deplin la heterodimerii G|3y PI3K nu produc PtdIns(3,4,5) P3, dar par să producă atât PtdIns(3,4)P2, cât şi PtdIns3P in vivo, care nu se găsesc în domeniul carboxi-terminal C2. PI3Ks Clasa III PI3K, Vps34, produce doar PtdIns3P.204 PI3Ka, care este activat de RTK, pare să aibă un rol critic în inducerea creşterii cardiace fiziologice, dar nu a creşterii patologice şi pare esenţial pentru menţinerea funcţiei contractile ca răspuns la stimuli patologici.205 mediator al activării NADPH oxidazei ca răspuns la Ang II.89.206.207 Fosforilarea ERK1/2 indusă de Ang II este mărită de PI3K, în SHR VSMC, indicând un rol al PI3K în remodelarea vasculară indusă de Ang II.208 Akt/PKB a fost identificat ca o ţintă importantă, în aval, în cardio-activarea II-PI3K, în cardio-activarea II-PI3K. VSMC.209 Reglează sinteza proteinelor prin activarea p70 S6-kinazei şi modulează răspunsurile Ca2+ mediate de Ang II prin stimularea curenţilor canalului Ca2+. Akt/PKB a fost, de asemenea, implicat în promovarea supravieţuirii celulelor prin influenţarea expresiei Bcl-2 şi c-myc şi inhibarea caspazelor. Deşi rolul exact al PI3K în semnalizarea Ang II nu a fost stabilit, este posibil ca această cale complexă să controleze echilibrul dintre mitogeneză şi apoptoză.**

**Protein kinaze activate de mitogeni. Protein kinaza activată de mitogen (MAPK) constă dintr-o serie de kinaze care acţionează succesiv care funcţionează ca regulatori centrali ai creşterii, diferenţierii şi transformării celulare. Toţi membrii MAPK sunt inactivi catalitic în celulele de repaus şi sunt activaţi ca răspuns la stimulul adecvat, prin fosforilare atât pe reziduurile de treonină, cât şi de tirozină care apar într-un motiv treonină-X-tirozină, aproape de situsul activ. Această fosforilare este reglată printr-o specificitate dublă MAPKK (MAP kinaze kinaze), care, la rândul său, este activată prin fosforilare de către o MAPKKK (MAP kinaze kinaze kinaze).210 Odată activate, aceste kinaze efectoare terminale fosforilează direct o gamă diversă de proteine citoplasmatice, nucleare şi mitocondriale, expresia genelor celulare şi modulează metabolismul celular. fiziologie şi moartea celulelor.211 Cel puţin patru grupuri de MAPK-uri reglate distinct sunt exprimate la mamifere, kinazele extracelulare legate de semnal (ERK)-1/2, kinazele c-Jun N-terminale (JNK1/2/3), proteinele p38 (p38a/|3/y/8) şi ERK5/MEK/y/8 specifice, dintre care toate sunt activate de MEK2/MEK. ERK1/2, MKK3/6 pentru p38, MKK4/7 pentru JNK şi MEK5 pentru ERK5 (Figura 9-8). Fiecare MKK poate fi activat de mai mult de un MEKK, crescând complexitatea şi diversitatea semnalizării MAPK.212 Ang II induce fosforilarea Ras, Raf şi Shc, conducând la activarea MEKK şi MEK, ducând la fosforilarea tirozinei şi treoninei ERK1/2, JNK2, şi p II38-2,1 indusă şi activarea p II38. este asociat cu o expresie crescută a genelor de răspuns timpuriu c-fos, c-myc şi c-jun; sinteza ADN/proteinei; creşterea şi diferenţierea celulelor; şi organizarea citoscheletică în celulele cardiovasculare.214 Date recente au demonstrat că calea de semnalizare ERK1/2 are un rol important în mediarea efectelor RAS a creierului asupra activităţii nervoase simpatice în insuficienţa cardiacă, sugerând că manipularea semnalizării ERK1/2 a creierului ar putea ameliora efectele adverse ale creierului în timpul progresului RAS215 şi a insuficienţei cardiace renale. ERK-urile, Ang II activează JNK, care reglează creşterea cardiomiocitelor şi VSMC.216,217 Ang II induce activarea JNK prin kinaza activată de p21 (PAK), care este dependentă de mobilizarea intracelulară a Ca2+ şi activarea PKC.218 În inimă, activarea MAPK p38 a fost observată atât în insuficienţa cardiacă, cât şi în hiperîncărcarea indusă de inimă şi de presiunea inimii la om, cât şi la inimă. modele.219-221 Activarea specifică cardiacă a p38 MAPK a atenuat semnificativ contractilitatea cardiacă.222 În plus, inhibarea p38 MAPK a protejat inima împotriva leziunii ischemice, a atenuat remodelarea cardiacă şi a îmbunătăţit**

**FIGURA 9-8 Diagrama schematică a cascadelor MAPK majore stimulate de AT1R. Calea MAKP este o cascadă de trei module de kinaze fosforilante: MEKK(MAP3K)(MEK)(MAPKK)(MAPK). Această cale constă din mai multe subfamilii, printre care se numără căile ERK, JNK şi p38 MAPK. Fiecare este activat de proteinele G heterotrimerice cuplate la AT|R; prin transactivarea EGFR indusă de Ang II; prin proteine G mici (cum ar fi Ras, cdc42, Rac); prin protein kinaze (cum ar fi Src); prin PKC, prin activarea PLC; şi de către ROS.**

223 Studiile au demonstrat, de asemenea, că activarea p38 este asociată preferenţial cu efectele directe ale Ang II asupra celulelor cardiace, în timp ce stimularea ERK şi JNK are loc în asociere cu stresul mecanic indus de Ang II.224 Aceste rezultate sugerează că MAPK-urile pot oferi o nouă abordare terapeutică dependentă de insuficienţa cardiacă, care însoţeşte calea de insuficienţă cardiacă dependentă de Ang II.

**Proteine mici de legare a GTP-ului. Superfamilia de proteine de legare GTP mică (proteina G mică) cuprinde o multitudine de proteine monomerice (mai mult de 150 de membri la om), cu mase moleculare relative de X 21 kDa, care reglează o mare varietate de procese celulare, cum ar fi diviziunea celulară, migrarea şi diferenţierea. Ele sunt clasificate structural în cel puţin cinci familii, inclusiv următoarele: Ras (de exemplu, Ras, Rap şi Ral); Rho (RhoA, Rac1 şi cdc42); Rab; Sar1/Arf; şi Ran.225 proteinele G mici ciclează între o formă inactivă legată de GDP şi o formă activă legată de GTP, un proces reglat de factorii de schimb de nucleotide de guanină (GEF), care catalizează schimbul de GDP cu GTP; proteine activatoare de GTPază, care stimulează hidroliza GTP la GDP; şi inhibitori de disociere a nucleotidelor de guanină (GDI), care inhibă disocierea GDP şi menţin proteinele G mici în stări inactive (Figura 9-9).220 Proteinele Ras activate interacţionează cu mai mulţi efectori din aval (Raf/MEK1/2/ERK1/2 şi PI3K)225 pentru a regla, a regla proliferarea şi supravieţuirea celulelor, expresia diferenţierii şi a proliferarii genelor; Rho GTPazele (RhoA/Rac1/cdc42) reglează reorganizarea citoscheletică şi expresia genelor; familiile Rab şi Sar1/Arf reglementează traficul de vezicule; iar familia Ran reglează transportul nucleocitoplasmic şi organizarea microtubulilor.227 S-a demonstrat că proteinele G mici (Ras, RhoA şi Rac1) au un rol important în hipertrofia cardiacă şi insuficienţă cardiacă.225-228 Şoarecii transgenici cu inducerea V12Ras reglată temporal în inima adultă au dezvoltat hipertrofie ventriculară şi remodelare electrofiologică29. Activarea p21 Ras indusă de Ang II este reglată prin activarea kinazelor familiei Src şi fosforilarea tirozinei a proteinei adaptoare Shc, cu recrutarea ulterioară a complexului Grb2-Sos1 la**

fracţiunea de membrană (vezi Figura 9-9).230 S-a demonstrat că semnalizarea mediată de Rho/Rho kinaza este implicată în creşterea celulelor cardiovasculare stimulate de AT1R, remodelarea, ateroscleroza şi contracţia vasculară.231,232 Inhibarea Rho/Rho kinazei atenuează expresia activatorului VS plasmino indusă de Ang II şi hipertrofia activatorului VS plasmino plasmogenului. proteina-1.233 Rho A este, de asemenea, implicată în activarea indusă de Ang II a NF kB, care controlează expresia citokinelor inductibile, chemokinelor, moleculelor de adeziune celulară şi proteinelor vasoactive şi antiapoptotice importante în răspunsul la stres celular. (PAK) şi JNK. Rac1 participă la organizarea citoscheletică, creşterea celulelor, inflamaţie şi hipertrofia cardiacă.230,237 Date recente au arătat că calea Ang II/Rac1/STAT3 este importantă în miocardul atrial, mediand remodelarea structurală şi fibrilaţia atrială.238 S-a demonstrat că Rac-derivat controlează funcţiile superoxidice ale sistemului cardiovascular în diverse sisteme cardiovasculare29. producţia intracelulară de superoxid prin reglarea activităţii NADPH oxidazei. Superoxidul produs de NADPH oxidază este un mediator esenţial al răspunsurilor hipertensive şi hipertrofice la Ang II.240,241

Aceste rezultate indică faptul că Rac1 este critic pentru progresia remodelării cardiace şi sugerează că terapiile care vizează Rac1 miocardic pot fi benefice în tratamentul hipertrofiei cardiace şi insuficienţei cardiace.

Generarea de specii reactive de oxigen. Dovezile acumulate sugerează că producţia de ROS şi activarea cascadelor de semnalizare dependente de reducere-oxidare (redox) sunt implicate critic în acţiunile induse de Ang II242,243 şi au un rol important în dezvoltarea şi progresia insuficienţei cardiace, indiferent de cauză244,245. tirozin fosfataze, protein tirozin kinaze, factori de transcripţie, MAPK şi canale ionice şi au un rol fiziologic în tonusul vascular şi creşterea celulelor şi un rol patofiziologic în inflamaţie, ischemieperfuzie, hipertensiune arterială şi ateroscleroză.240,247 Toate

**FIGURA 9-9 Reglarea răspunsurilor celulare induse de Ang II prin activarea GTPazelor mici. Ang II stimulează Ras, RhoA şi Rac1 printr-un proces dependent de activarea receptorului cuplat cu proteina G la membrana plasmatică. GTPazele mici circulă între o formă inactivă legată de GDP şi o formă activă legată de GTP. Ras activat mediat de Gq şi Gi reglează activarea PI3K (fosfatidilinozitol-3 kinazei) şi Raf, acesta din urmă fiind una dintre cele mai timpurii componente din cascada ERK MAPK, care reglează supravieţuirea celulară şi hipertrofia cardiacă. PI3K modulează supravieţuirea celulară şi sinteza proteinelor prin Akt şi p70S6K. Rac1 activează NADPH oxidaza, care, la rândul său, reglează generarea de ROS. Rac1 induce, de asemenea, activarea căii JNK, prin PAK. RhoA reglează expresia genelor legate de citoschelet şi hipertrofie, prin Rho kinaza.**

Ang II

p91phox

GTP

Racl

PIB

NADP+

NADPH

Xantin oxidaza

ROS

Rac1

p67ph°x

D4Qphox

Mitocondriile

**FIGURA 9-10 Semnalizarea mediată de ROS în remodelarea cardiacă indusă de Ang II. Sursele enzimatice majore pentru generarea intracelulară de ROS ca răspuns la Ang II sunt mitocondriile, xantin oxidazele şi NADPH oxidazele nefagocitare (Noxs). NADPH oxidaza este o enzimă cu mai multe subunităţi, compusă din gp91phox, p22phox, p47phox, p67phox şi p40phox, care este reglată de Rac1, prin AT-|R. ROS intracelular modifică activitatea proteinei tirozin kinazelor (PTK), cum ar fi Src, Ras, JAK2, Pyk2, PI3K şi EGFR şi MAPK. ROS influenţează, de asemenea, expresia genelor şi proteinei prin activarea factorilor de transcripţie, cum ar fi NF kB şi proteina activatoare-1 (AP-1). ROS stimulează canalele ionice, cum ar fi canalele Ca2+ şi K+ ale membranei plasmatice, ducând la modificări ale concentraţiilor de cationi. Activarea acestor căi sensibile la redox are ca rezultat numeroase răspunsuri celulare, care, dacă sunt necontrolate, ar putea contribui la procesul de remodelare cardiovasculară indus de Ang II, inclusiv hipertrofie cardiacă, fibroză, apoptoză şi afectarea funcţiei cardiace.**

Ca2+ Canal ionic PKC PI3K ERK1/2 NF-kB MMP

Contractilitate, Hipertrofie, Apoptoză

Tipurile de celule cardiovasculare sunt capabile să producă ROS, iar sursele enzimatice majore în insuficienţa cardiacă sunt mitocondriile, xantin oxidazele şi NADPH oxidazele nefagocitare (Noxs). S-a observat o activitate miocardică semnificativ crescută a NAD(P)H oxidazei la inimile umane, în comparaţie cu inimile care nu suferă, ceea ce sugerează importanţa acestui sistem enzimatic pentru remodelarea şi disfuncţia VS după MI.248 Deficienţa subunităţii NAD(P)H oxidazei p47phox a prevenit remodelarea şi hipercardiofia LV, după MI. apoptoză şi fibroză interstiţială şi a fost asociată cu o supravieţuire îmbunătăţită. Activitatea NAD(P)H oxidazei este semnificativ îmbunătăţită şi implicată în remodelarea cardiacă şi vasculară indusă de Ang II.249-251 Studiile au demonstrat că mitocondriile sunt sursa predominantă de ROS în inimile care suferă de defecţiuni (vezi capitolul 12).252-253 Creşterile cronice ale producţiei de radicali liberi de oxigen în mitocondrii pot duce la deteriorarea funcţiei mitocondriale şi la deteriorarea ADN-ului mitocondric. rezultând generarea de radicali de oxigen şi leziuni celulare.254-255 Inhibarea

stresului oxidativ mitocondrial şi leziunile ADN-ului pot oferi o strategie eficientă de tratament pentru insuficienţa cardiacă. Lezarea oxidativă mitocondrială indusă de Ang II a fost implicată în disfuncţia celulelor endoteliale şi a VSMC.250,257 O creştere a expresiei xantin oxidazei

**FIGURA 9-11 Căile de transducţie a semnalului şi efectele fiziologice ale AT2R. Căile de semnalizare AT2R includ activarea fosfatazelor proteice, cum ar fi MKP-1, PP2A şi SHP1, care au ca rezultat defosforilarea şi inactivarea ERK1/2 şi STAT; sistemul NO-cGMP; şi activarea PLA2 (fosfolipaza A2), care mediază eliberarea acidului arahidonic şi contribuie la activarea sistemului simportor Na+/HCO3- şi la reglarea pH-ului intracelular. Activarea PP2A are ca rezultat, de asemenea, deschiderea canalelor de potasiu şi inhibarea canalelor Ca2+ de tip T. Apoptoza asociată AT2R este reglată de semnalizarea mediată de ceramidă.**

iar activitatea a fost, de asemenea, documentată în insuficienţa cardiacă umană în stadiu terminal.258-259 Recent, s-a raportat că tratamentul cronic cu alopurinol (inhibitor de xantin oxidază) reduce semnificativ remodelarea adversă a VS în urma MI experimentală,200-201 implicând o implicare a xantinoxidazei în acest proces. Activarea xantin-oxidazei este, de asemenea, implicată în stresul oxidant endotelial indus de Ang II.202 Astfel, o înţelegere îmbunătăţită a rolurilor specifice ale diferitelor surse de ROS în procesele de semnalizare redox implicate în dezvoltarea insuficienţei cardiace poate duce la dezvoltarea de noi strategii terapeutice.

Semnalizarea intracelulară mediată de AT2R

Deşi are legătură structural cu receptorii cuplaţi cu proteina G, AT2R prezintă mecanisme atipice de transducţie a semnalului şi de cuplare a proteinei G, care sunt distincte de semnalizarea AT1R. Căile de semnalizare intracelulare ale AT2R au fost studiate pe larg; totuşi, doar câteva au fost bine caracterizate.2,203 Ne vom concentra asupra mai multor căi de semnalizare prin care AT2R mediază acţiunile cardiovasculare (Figura 9-11).

**Proteinele G. Studiile au arătat că AT2R se cuplează cu căile de semnalizare intracelulare prin proteina G sensibilă la toxina pertussis (PTX) Gi.204,205 Proteina Gi implicată în transducerea semnalelor mediate de AT2R este prin interacţiunea cu Gia2 şi Gia3 în ţesutul fetal de şobolan şi în stimularea mediată de AT2R a curentului Kv în neuroni. Proteina G sensibilă la PTX Gi este, de asemenea, implicată în stimularea mediată de AT2R a activităţii serinei/treonin fosfatazei 2A (PP2A) şi scăderea rezultată a activităţii ERK1/2.200,207.**

**Activarea fosfatazelor proteice şi defosforilarea proteinelor. Numeroase studii au arătat că activarea AT2R induce rapid activarea proteinei tirozin fosfatazei (PTPaza) şi a serină/treonin fosfatazei, ducând la defosforilarea şi inactivarea tirozin kinazelor corespunzătoare. (SHP1) şi PP2A, inhibând astfel activarea MAP kinazei mediată de AT1R. Studiile in vivo şi in vitro au indicat că inactivarea ERK de către AT2 poate avea un rol fiziologic in vivo în relaţie cu creşterea cardiacă şi**

**vasculară.209-271 Studii recente indică faptul că MAPK-urile nu sunt singurele protein kinaze care sunt modulate de activarea AT2R. De asemenea, s-a demonstrat că stimularea AT2R în VSMC adulţi inhibă fosforilarea tirozinei mediată de AT1R a STAT1, STAT2 şi STAT3, prin inhibarea activării tirozinei stimulate de ERK1/2.272 AT2R şi fosfatazele serină/treonină servesc la inversarea, creşterea sau efectul de contrareglare a creşterii celulare.**

mediată de diferitele proteine kinaze ca răspuns la activarea AT1R.

**Sistemul GMP ciclic de oxid nitric. Studii recente au arătat că activarea AT2R de către Ang II are ca rezultat o stimulare dependentă de bradikinină a eliberării de NO aortic, cu generarea ulterioară de cGMP.273,274 Legătura dintre AT2R şi cGMP/NO a fost realizată şi prin studii in vivo în ţesuturile cardiovasculare. Inhibarea AT2R cardiac în inima hipertrofiată amplifică răspunsul de creştere a ventriculului stâng mediat de AT1R prin suprimarea cGMP.275 La şobolanul hipertensiv spontan predispus la accident vascular cerebral, creşterea mediată de AT2R a cGMP aortic a fost mediată de activarea bradikininei BK2, care, la rândul său, au activat receptorii de NO sintaza27, care sugerează că aceşti studii au activat producţia de NO sintaza27. AT2R stimulează producţia de NO, ducând la o formare crescută a celui de-al doilea mesager cGMP. cGMP, la rândul său, mediază multe dintre acţiunile biologice ale NO, cum ar fi vasodilataţia, natriureza şi anticreşterea, prin activarea unei proteine kinaze dependente de cGMP. Aceste efecte contribuie şi la acţiunile benefice ale blocanţilor AT1R în tratamentul hipertensiunii arteriale.277**

**Stimularea fosfolipazei A2 şi eliberarea acidului arahidonic. S-a raportat că activarea AT2R este legată de transportul Na+, prin activarea PLA2 şi eliberarea acidului arahidonic (AA) şi a metaboliţilor dependenţi de citocrom P450 în celulele epiteliale ale tubului proximal renal. Această cale duce la activarea MAPK şi activarea p21 ras prin calea tirozin kinazei-Shc-Grb2-Sos.278,279 AT2R a fost, de asemenea, raportat că mediază eliberarea susţinută de AA în cardiomiocite, contribuind la activarea sistemului simportor Na+/HCO- şi reglarea intracelulară a pH-ului şi a acidozei indicând, de asemenea, că pH-ul intracelular, reglarea intracelulară şi acidoza intracelulară este importantă. în urma leziunii.280 Aceste studii oferă dovezi pentru o cale de semnalizare AT2, mediată prin mesagerii secundari lipidici.**

Ceramidă derivată din sfingolipide. Ceramida aparţine unei familii de lipide cunoscute sub denumirea de sfingolipide, caracterizate printr-o coloană vertebrală sfingoidă şi grupuri de cap distincte.281 Calea de transducţie a semnalului activată de AT2R asociată cu apoptoza implică ceramida.282,283 Ceramida poate induce apoptoza prin activarea kinazelor de stres sau generată de casceramide. Activarea TNF-a şi NF kB mediată de degradarea sfingomielinei.280 Cu condiţia ca AT2R să induce activarea NF kB, ceramida ar putea servi ca un potenţial mediator al căii de semnalizare AT2R/NF kB. Studiile au implicat, de asemenea, ceramida ca un posibil al doilea mesager vasodilatator.287 Studiile in vitro şi in vivo au arătat că ceramida inhibă proliferarea VSMC.288,289.

Aceste studii reprezintă observaţiile iniţiale care pot duce la utilizarea componentelor de semnalizare a ceramidei ca intervenţie terapeutică pentru bolile cardiovasculare.

Deşi AT2R se poate cupla la mai multe molecule de semnalizare, într-un mod similar cu mulţi alţi receptori cuplaţi cu proteina G de hormoni/neurotransmiţători, este evident că va fi necesar mult efort suplimentar pentru a stabili pe deplin diferitele căi intracelulare care sunt cuplate la AT2R.

## REZUMAT ŞI DIRECŢII VITORIALE

RAS este o cascadă hormonală care reglează funcţia cardiovasculară, renală şi suprarenală. Sistemul circulator este important pentru reglarea homeostaziei fluidelor şi electroliţilor şi a presiunii arteriale şi joacă un rol important în dezvoltarea şi progresia insuficienţei cardiace (vezi capitolul 45). RAS a fost, de asemenea, caracterizat mai recent ca sisteme locale, autonome, paracrine, autocrine şi intracrine. RAS-urile tisulare sunt probabil importante în răspunsurile fiziologice normale şi în stările fiziopatologice cum ar fi hipertensiunea arterială, hipertrofia cardiacă, insuficienţa cardiacă congestivă şi remodelarea după infarctul miocardic. RAS intracelular probabil nu reprezintă o entitate independentă, ci o extensie sau o formă alternativă a unui RAS local, care se poate manifesta numai în condiţii fiziopatologice selectate. Acest lucru sugerează un rol evolutiv unic pentru RAS intracelular. Ceea ce rămâne de determinat sunt mecanismele de reglare şi acţiuni şi o înţelegere mai precisă a rolului RAS intracelular în (pato)fiziologie. Câteva componente noi ale RAS, cum ar fi ACE2, Ang (1-7), Ang IV şi receptorul (pro)renină, au un rol important în patofiziologia cardiovasculară. Cercetările viitoare vor viza probabil aceste noi componente pentru dezvoltarea intervenţiilor terapeutice. Deşi s-au făcut progrese majore în înţelegerea noastră a fiziologiei şi fiziopatologiei RAS circulant, va fi important să elucidam mai complet rolul RAS tisulare în fiziologia normală şi în patofiziologia bolilor cardiovasculare.

## REFERINŢE

Schmieder, RE, Hilgers, KF, Schlaich, MP, et al. (2007). Sistemul renină-angiotensină şi riscul cardiovascular. Lancet, 369, 1208-1219.

Steckelings, UM, Kaschina, E., & Unger, T. (2005). Receptorul AT2 – o chestiune de dragoste şi ură. Peptide, 26, 1401-1409.

Tigerstedt, R., & Bergman, P. (1898). Niere und Kreislauf. Skand Arch Physiol, 8, 223-271.

Paul, M., Poyan Mehr, A., & Kreutz, R. (2006). Fiziologia sistemelor locale renină-angiotensină. Physiol Rev, 86, 747-803.

Reudelhuber, TL, Bernstein, KE şi Delafontaine, P. (2007). Este angiotensina II un mediator direct al hipertrofiei ventriculare stângi? E timpul pentru o altă privire. Hipertensiune arterială, 49, 1196-1201.

Carey, RM şi Siragy, HM (2003). Componente nou recunoscute ale sistemului reniangiotensină: roluri potenţiale în reglarea cardiovasculară şi renală. Endocr Rev, 24, 261-271.

Kumar, R., Singh, VP şi Baker, KM (2007). Sistemul intracelular renină-angiotensină: o nouă paradigmă. Trends Endocrinol Metab, 18, 208-214.

Nguyen, G., & Contrepas, A. (2008). Fiziologia şi farmacologia receptorului (pro)reninei. Curr Opin Pharmacol, 8, 127-132.

Lambert, DW, Hooper, NM şi Turner, AJ (2008). Enzima de conversie a angiotensinei 2 şi noi perspective asupra sistemului renină-angiotensină. Biochem Pharmacol, 75, 781-786.

Danser, AH (2003). Sisteme locale renină-angiotensină: întrebări fără răspuns. Int J Biochem Cell Biol, 35, 759-768.

Crowley, SD, Gurley, SB şi Coffman, TM (2007). Receptorii AT(1) şi controlul tensiunii arteriale: rinichi şi altele. Trends Cardiovasc Med, 17, 30-34.

Stec, DE, Davisson, RL, Haskell, RE, et al. (1999). Deleţia eficientă specifică ficatului a unei transgene de angiotensinogen uman floxat prin eliberarea adenovirală a recombinazei Cre in vivo. J Biol Chem, 274, 21285-21290.

Gould, AB şi Green, D. (1971). Cinetica reninei umane şi a reacţiei substratului uman. Cardiovasc Res, 5, 86-89.

Kim, HS, Krege, JH, Kluckman, KD şi colab. (1995). Controlul genetic al tensiunii arteriale şi al locusului angiotensinogenului. Proc Natl Acad Sci USA, 92, 2735-2739.

Merrill, DC, Thompson, MW, Carney, CL, et al. (1996). Hipertensiune arterială cronică şi răspunsuri baroreflex alterate la şoarecii transgenici care conţin genele reninei umane şi angiotensinogenului uman. J Clin Invest, 97, 1047-1055.

Campbell, DJ, Bouhnik, J., Coezy, E., et al. (1985). Caracterizarea formelor precursoare şi secretate de angiotensinogen uman. J Clin Invest, 75, 1880-1893.

Brasier, AR, Han, Y., & Sherman, CT (1999). Reglarea transcripţională a expresiei genei angiotensinogenului. Vitam Horm, 57, 217-247.

Clauser, E., Gaillard, I., Wei, L., et al. (1989). Reglarea genei angiotensinogenului. Am J Hypertens, 2, 403-410.

Herrmann, HC, & Dzau, VJ (1983). Reglarea feedback-ului producţiei de angiotensinogen de către componentele sistemului renină-angiotensină. Circ Res, 52, 328-334.

Lu, H., Boustany-Kari, CM, Daugherty, A., et al. (2007). Angiotensina II creşte expresia angiotensinogenului adipos. Am J Physiol Endocrinol Metab, 292, E1280-E1287.

Satou, R., Gonzalez-Villalobos, RA, Miyata, K., et al. (2008). Costimularea cu angiotensină II şi interleukina 6 măreşte expresia angiotensinogenului în celulele tubulare proximale renale umane cultivate. Am J Physiol Renal Physiol, 295, F283-F289.

Dickson, ME şi Sigmund, CD (2006). Baza genetică a hipertensiunii arteriale: revizuirea angiotensinogenului. Hipertensiune arterială, 48, 14-20.

Nguyen, G., Delarue, F., Burckle, C., et al. (2002). Rolul pivot al receptorului de renină/prorenină în producţia de angiotensină II şi răspunsurile celulare la renină. J Clin Invest, 109, 1417-1427.

Kang, JJ, Toma, I., Sipos, A., et al. (2008). Canalul colector este sursa majoră de prorenină în diabet. Hipertensiune arterială, 51, 1597-1604.

Sealey, JE, Glorioso, N., Itskovitz, J., et al. (1987). Prorenina ovariană. Clin Exp Hypertens A, 9, 1435-1454.

Hackenthal, E., Paul, M., Ganten, D., et al. (1990). Morfologia, fiziologia şi biologia moleculară a secreţiei de renină. Physiol Rev, 70, 1067-1116.

Bader, M., & Ganten, D. (2000). Reglarea reninei: noi dovezi din celulele cultivate şi şoarecii modificaţi genetic. J Mol Med, 78, 130-139.

Michaud, A., Williams, TA, Chauvet, MT, et al. (1997). Dependenţa de substrat a inhibării enzimei de conversie a angiotensinei I: captoprilul prezintă o selectivitate parţială pentru inhibarea hidrolizei N-acetil-seril-aspartil-lizil-prolinei în comparaţie cu cea a angiotensinei I. Mol Pharmacol, 51, 1070-1076.

Largo, R., Gomez-Garre, D., Soto, K., et al. (1999). Enzima de conversie a angiotensinei este suprareglată în tubii proximali ai şobolanilor cu proteinurie intensă. Hipertensiune arterială, 33, 732-739.

Fuchs, S., Xiao, HD, Hubert, C., şi colab. (2008). Domeniul catalitic C-terminal al enzimei de conversie a angiotensinei este locul principal al clivajului angiotensinei I in vivo. Hipertensiune arterială, 51, 267-274.

Bernstein, KE, Xiao, HD, Frenzel, K., şi colab. (2005). Şase adevăruri referitoare la ACE şi sistemul renină-angiotensină rezultate din analiza genetică a şoarecilor. Circ Res, 96, 1135-1144.

Re, RN (2004). Sisteme de angiotensină renină tisulară. Med Clin North Am, 88, 19-38.

van Kats, JP, Danser, AHJ, van Maegen, J., şi colab. (1998). Producţia de angiotensină în inimă: un studiu cantitativ cu utilizarea perfuziilor de angiotensină radiomarcate. Circulation, 98, 73-81.

Dostal, DE şi Baker, KM (1999). Sistemul renină-angiotensină cardiacă: conceptual sau un regulator al funcţiei cardiace? Circ Res, 85, 643-650.

Dell'Italia, LJ, Meng, QC, Balcells, E., şi colab. (1997). Compartimentarea generaţiei angiotensinei II în inima câinelui. Dovezi pentru mecanisme independente în spaţiile intravasculare şi interstiţiale. J Clin Invest, 100, 253-258.

Heller, LJ, Opsahl, JA, Wernsing, SE, et al. (1998). Dinamica miocardică şi plasmatică renină-angiotensinogen în timpul hipertrofiei cardiace induse de presiune. Am J Physiol, 274, R849-R856.

Catanzaro, DF (2005). Relevanţa fiziologică a legării şi a absorbţiei renină/proreninei. Hypertens Res, 28, 97-105.

Muller, DN, Fischli, W., Clozel, JP, et al. (1998). Generarea locală a angiotensinei II în inima şobolanului: rolul captării reninei. Circ Res, 82, 13-20.

Peters, J. (2008). (pro)renina secretorie şi citosolică în rinichi, inimă şi glanda suprarenală. J Mol Med, 86, 711-714.

Peters, J., Farrenkopf, R., Clausmeyer, S., et al. (2002). Semnificaţia funcţională a internalizării proreninei în inima şobolanului. Circ Res, 90, 1135-1141.

Peters, J. şi Clausmeyer, S. (2002). Sortarea intracelulară a reninei: diferenţe specifice tipului celular şi consecinţele acestora. J Mol Cell Cardiol, 34, 1561-1568.

Zhang, X., Dostal, DE, Reiss, K., şi colab. (1995). Identificarea şi activarea sistemului autocrin renină-angiotensină în miocitele ventriculare adulte. Am J Physiol, 269, H1791-H1802.

Sun, Y., Zhang, J., Zhang, JQ, şi colab. (2001). Expresia reninei la locurile de reparare din inima de şobolan infarctată. J Mol Cell Cardiol, 33, 995-1003.

Barlucchi, L., Leri, A., Dostal, DE, et al. (2001). Miocitele ventriculare canine posedă un sistem renină-angiotensină care este suprareglat cu insuficienţa cardiacă. Circ Res, 88, 298-304.

Clausmeyer, S., Reinecke, A., Farrenkopf, R., et al. (2000). Expresia specifică ţesutului a unui transcript de renină de şobolan lipsit de secvenţa de codificare pentru prefragment şi stimularea acestuia prin infarct miocardic. Endocrinologie, 141, 2963-2970.

Baker, KM, Chernin, MI, Wixson, SK şi colab. (1990). Implicarea sistemului renină-angiotensină în hipertrofia cardiacă cu supraîncărcare de presiune la şobolani. Am J Physiol, 259, H324-H332.

Hokimoto, S., Yasue, H., Fujimoto, K., şi colab. (1995). Creşterea activităţii enzimei de conversie a angiotensinei în anevrismul ventricular stâng al pacienţilor după infarct miocardic. Cardiovasc Res, 29, 664-669.

Diez, J., Panizo, A., Hernandez, M., et al. (1997). Apoptoza cardiomiocitelor şi enzima de conversie a angiotensinei cardiace la şobolanii hipertensivi spontan. Hipertensiune arterială, 30, 1029-1034.

Dostal, DE, Rothblum, KN, Conrad, KM şi colab. (1992). Detectarea angiotensinei

şi II în miocite cardiace şi fibroblaste de şobolan de cultură. Am J Physiol, 263, C851-C863.

Jahanyar, J., Youker, KA, Loebe, M., et al. (2007). Catepsina g derivată din mastocite: un posibil rol în remodelarea adversă a inimii umane în deficienţă. J Surg Res, 140, 199-203.

Holycross, BJ, Saye, J., Harrison, JK şi colab. (1992). Analiza reacţiei în lanţ a polimerazei a reninei în muşchiul neted aortic de şobolan. Hipertensiune arterială, 19, 697-701.

Hu, WY, Fukuda, N., Satoh, C., et al. (2000). Modularea fenotipică de către fibronectină îmbunătăţeşte sistemul generator de angiotensină II în celulele musculare netede vasculare cultivate. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 20, 1500-1505.

Lavrentyev, EN, Estes, AM şi Malik, KU (2007). Mecanismul de producţie de angiotensină II indusă de glucoză ridicată în celulele musculare netede vasculare de şobolan. Circ Res, 101, 455-464.

Balcells, E., Meng, QC, Johnson, WH, Jr., et al. (1997). Formarea angiotensinei II din ACE şi chimază în inimile umane şi animale: metode şi consideraţii privind speciile. Am J Physiol, 273, H1769-H1774.

Wolny, A., Clozel, JP, Rein, J., şi colab. (1997). Analiza funcţională şi biochimică a căilor de formare a angiotensinei II în inima umană. Circ Res, 80, 219-227.

Li, P., Chen, PM, Wang, SW, şi colab. (2002). Expresia dependentă de timp a enzimei de conversie a chimazei şi angiotensinei în inima hamsterului sub suprasolicitare de presiune. Hypertens Res, 25, 757-762.

Chen, LY, Li, P., He, Q., şi colab. (2002). Studiu transgenic al funcţiei chimazei în remodelarea inimii. J Hypertens, 20, 2047-2055.

McDonald, JE, Padmanabhan, N., Petrie, MC, et al. (2001). Efectul vasoconstrictor al substratului specific chimazei, rezistent la enzima de conversie a angiotensinei (Pro(11)(D)-Ala(12)) angiotensinei I în venele mâinii dorsale umane: demonstrarea in vivo a producţiei non-as de angiotensină II la om. Circulaţie, 104, 1805-1808.

Kokkonen, JO, Lindstedt, KA şi Kovanen, PT (2003). Rolul chimazei în insuficienţa cardiacă: mecanisme dependente sau independente de angiotensină II? Circulation, 107, 2522-2544.

Doggrell, SA şi Wanstall, JC (2005). Chimaza cardiacă: rolul fiziopatologic şi potenţialul terapeutic al inhibitorilor de chimază. Can J Physiol Pharmacol, 83, 123-130.

Baker, KM, Chernin, MI, Wixson, SK, Aceto, JF (1990). Implicarea sistemului renină-angiotensină în hipertrofia cardiacă cu supraîncărcare de presiune la şobolani. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 259, H324-H332.

Malhotra, R., Sadoshima, J., Brosius, FC, III, et al. (1999). Întinderea mecanică şi angiotensina II reglează diferenţial sistemul renină-angiotensină în miocitele cardiace in vitro. Circ Res, 85, 137-146.

Fukuzawa, J., Booz, GW, Hunt, RA, şi colab. (2000). Cardiotrofina-1 creşte mARN-ul angiotensinogenului în miocitele cardiace de şobolan prin STAT3: o buclă autocrină pentru hipertrofie. Hipertensiune arterială, 35, 1191-1196.

Dostal, DE, Booz, GW şi Baker, KM (2000). Reglarea expresiei genei angiotensinogenului şi a proteinei în fibroblastele cardiace de şobolan neonatal prin stimularea glucocorticoizilor şi beta-adrenergici. Basic Res Cardiol, 95, 485-490.

Booz, GW şi Baker, KM (2004). Semnalizarea intracelulară şi sistemul renină angiotensină cardiacă. West Sussex, Marea Britanie: John Wiley & Sons.

Singh, VP, Le, B., Bhat, VB, et al. (2007). Reglarea mare indusă de glucoză a sintezei intracelulare a angiotensinei II şi a redistribuirii nucleare în miocitele cardiace. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 293, H939-H948.

Singh, VP, Baker, KM şi Kumar, R. (2008). Activarea sistemului reninangiotensină intracelular în fibroblastele cardiace prin glucoză ridicată: rol în producţia de matrice extracelulară. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 294, H1675-H1684.

Frustaci, A., Kajstura, J., Chimenti, C., et al. (2000). Moartea celulelor miocardice în diabetul uman. Circ Res, 87, 1123-1132.

Booz, GW, Conrad, KM, Hess, AL şi colab. (1992). Locurile de legare a angiotensinei II pe nucleii hepatocitelor. Endocrinologie, 130, 3641-3649.

Re, RN, Vizard, DL, Brown, J., şi colab. (1984). Receptorii de angiotensină II în fragmentele de cromatină generate de nucleaza micrococică. Biochem Biophys Res Commun, 119, 220-227.

Tang, SS, Rogg, H., Schumacher, R., şi colab. (1992). Caracterizarea situsurilor nucleare de legare a angiotensinei II în ficatul de şobolan şi compararea cu receptorii membranei plasmatice. Endocrinologie, 131, 374-380.

Pendergrass, KD, Averill, DB, Ferrario, CM şi colab. (2006). Expresia diferenţială a receptorilor nucleari AT1 şi a angiotensinei II în rinichiul şobolanului mRen2.Lewis congenic mascul. Am J Physiol Renal Physiol, 290, F1497-F1506.

Eggena, P., Zhu, JH, Clegg, K., şi colab. (1993). Receptorii nucleari de angiotensină induc transcripţia ARNm a reninei şi angiotensinogenului. Hipertensiune arterială, 22, 496-501.

Re, RN (2007). Sistemul intracelular renină angiotensină: vârful aisbergului fiziologic intracrin. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 293, H905-H906.

Baker, KM, Chernin, MI, Schreiber, T., et al. (2004). Dovezi ale unui nou mecanism intracrin în hipertrofia cardiacă indusă de angiotensină II. Regul Pept, 120, 5-13.

Haller, H., Lindschau, C., Erdmann, B., şi colab. (1996). Efectele angiotensinei intracelulare

în celulele musculare netede vasculare. Circ Res, 79, 765-772.

Baker, KM şi Kumar, R. (2006). Angiotensina II intracelulară induce proliferarea celulară independent de receptorul AT1. Am J Physiol Cell Physiol, 291, C995-C1001.

Kumar, R., Singh, VP şi Baker, KM (2008). Sistemul intracelular renină-angiotensină - implicaţii în remodelarea cardiovasculară. Curr Opin Nephrol Hypertens, 17, 168-173.

Castro, CH, Santos, RA, Ferreira, AJ, et al. (2005). Dovezi pentru o interacţiune funcţională a receptorului de angiotensină-(1-7) Mas cu receptorii AT1 şi AT2 din inima şoarecelui. Hipertensiune arterială, 46, 937-942.

Kostenis, E., Milligan, G., Christopoulos, A., et al. (2005). Receptorul cuplat cu proteina G Mas este un antagonist fiziologic al receptorului angiotensinei II de tip 1. Tiraj, 111, 1806-1813.

Averill, DB, Ishiyama, Y., Chappell, MC, et al. (2003). Angiotensina cardiacă-(1-7) în cardiomiopatia ischemică. Circulation, 108, 2141-2146.

Wei, CC, Ferrario, CM, Brosnihan, KB şi colab. (2002). Peptidele de angiotensină modulează nivelurile de bradikinină în interstiţiul inimii de câine in vivo. J Pharmacol Exp Ther, 300, 324-329.

Loot, AE, Roks, AJ, Henning, RH şi colab. (2002). Angiotensina-(1-7) atenuează dezvoltarea insuficienţei cardiace după infarctul miocardic la şobolani. Circulaţie, 105, 1548-1550.

Zisman, LS, Keller, RS, Weaver, B., et al. (2003). Creşterea activităţii de formare a angiotensinei (1-7) în ventriculii cardiaci umani insuficienţi: dovezi pentru reglarea în creştere a omologului ACE2 al enzimei de conversie a angiotensinei. Circulaţie, 108, 1707-1712.

Crackower, MA, Sarao, R., Oudit, GY, et al. (2002). Enzima 2 de conversie a angiotensinei este un regulator esenţial al funcţiei cardiace. Nature, 417, 822-828.

Der Sarkissian, S., Grobe, JL, Yuan, L., et al. (2008). Supraexprimarea cardiacă a enzimei de conversie a angiotensinei 2 protejează inima de patofiziologia indusă de ischemie. Hipertensiune arterială, 51, 712-718.

Donoghue, M., Wakimoto, H., Maguire, CT, et al. (2003). Bloc cardiac, tahicardie ventriculară şi moarte subită la şoarecii transgenici ACE2 cu conexine reglate în jos. J Mol Cell Cardiol, 35, 1043-1053.

Trask, AJ, Averill, DB, Ganten, D., et al. (2007). Rolul principal al enzimei de conversie a angiotensinei-2 în producţia cardiacă de angiotensină-(1-7) la şobolanii hipertensivi transgenici Ren-2. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292, H3019-H3024.

Oudit, GY, Kassiri, Z., Patel, MP, et al. (2007). Stresul oxidativ mediat de angiotensină II şi inflamaţia mediază cardiomiopatia dependentă de vârstă la şoarecii ACE2 nul. Cardiovasc Res, 75, 29-39.

Hernandez Prada, JA, Ferreira, AJ, Katovich, MJ, et al. (2008). Identificarea bazată pe structură a activatorilor enzimei 2 de conversie a angiotensinei cu molecule mici ca agenţi antihipertensivi noi. Hipertensiune arterială, 51, 1312-1317.

Reaux, A., Fournie-Zaluski, MC, & Llorens-Cortes, C. (2001). Angiotensina III: un regulator central al eliberării vasopresinei şi al tensiunii arteriale. Trends Endocrinol Metab, 12, 157-162.

Padia, SH, Kemp, BA, Howell, NL, et al. (2008). Conversia angiotensinei II renale în angiotensină III este critică pentru natriureza mediată de receptorii AT2 la şobolani. Hipertensiune arterială, 51, 460-465.

Bodineau, L., Frugiere, A., Marc, Y., et al. (2008). Inhibitorii aminopeptidazei A activi pe cale orală reduc tensiunea arterială: o nouă strategie pentru tratarea hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială, 51, 1318-1325.

Ruiz-Ortega, M., Esteban, V., & Egido, J. (2007). Reglarea răspunsului inflamator prin calea factorului nuclear-kappaB de către angiotensina IV extinde rolul sistemului renină-angiotensină în bolile cardiovasculare. Trends Cardiovasc Med, 17, 19-25.

Albiston, AL, McDowall, SG, Matsacos, D., şi colab. (2001). Dovezi că receptorul angiotensinei IV (AT[4]) este enzima aminopeptidaza reglată de insulină. J Biol Chem, 276, 48623-48626.

Wallis, MG, Lankford, MF şi Keller, SR (2007). Vasopresina este un substrat fiziologic pentru aminopeptidaza IRAP reglată de insulină. Am J Physiol Endocrinol Metab, 293, E1092-E1102.

Esteban, V., Ruperez, M., Sanchez-Lopez, E., et al. (2005). Angiotensina IV activează factorul de transcripţie nuclear-kappaB şi genele proinflamatorii asociate în celulele musculare netede vasculare. Circ Res, 96, 965-973.

Franken, AA, Derkx, FH, Man in't Veld, AJ şi colab. (1990). Prorenina plasmatică ridicată în diabetul zaharat şi corelarea acesteia cu unele complicaţii. J Clin Endocrinol Metab, 71, 1008-1015.

Nguyen, G. (2006). Receptorii de renină/prorenină. KidneyInt, 69, 1503-1506.

Saris, JJ, 'tHoen, PA, Garrelds, IM şi colab. (2006). Prorenina induce semnalizarea intracelulară în cardiomiocite, independent de angiotensina II. Hipertensiune arterială, 48, 564-571.

Nguyen, G., Delarue, F., Berrou, J., et al. (1996). Legarea specifică la receptorul reninei pe celulele mezangiale umane în cultură creşte antigenul inhibitor-1 al activatorului de plasminogen. Kidney Int, 50, 1897-1903.

Huang, Y., Noble, NA, Zhang, J., şi colab. (2007). Expresia TGF-beta1 stimulată de renină este reglată de o protein kinază activată de mitogen în celulele mezangiale. Kidney Int, 72, 45-52.

Sakoda, M., Ichihara, A., Kaneshiro, Y., et al. (2007). Activarea mediată de receptorul (pro)renină a protein kinazelor activate de mitogen în celulele musculare netede vasculare umane. Hypertens Res, 30, 1139-1146.

Veniant, M., Menard, J., Bruneval, P., et al. (1996). Leziuni vasculare fără hipertensiune arterială la şobolanii transgenici care exprimă prorenina exclusiv în ficat. J Clin Invest, 98, 1966-1970.

Campbell, DJ (2008). Revizuirea critică a cercetării privind receptorii proreninei şi (pro)reninei. Hipertensiune arterială, 51, 1259-1264.

Cohn, JN (2007). Reducerea riscului cardiovascular prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Adv Ther, 24, 1290-1304.

Marchesi, C., Paradis, P., & Schiffrin, EL (2008). Rolul sistemului renină-angiotensină în inflamaţia vasculară. Trends Pharmacol Sci, 29, 367-374.

Unger, T., Jakobsen, A., Heroys, J., et al. (2008). Dirijarea protecţiei cardiovasculare: conceptul de control al sistemului dublu renină-angiotensină. Medscape J Med, 10(suppl), S4.

Murphy, TJ, Alexander, RW, Griendling, KK şi colab. (1991). Izolarea unui ADNc care codifică receptorul de angiotensină II vascular de tip 1. Nature, 351, 233-236.

Nakajima, M., Mukoyama, M., Pratt, RE, et al. (1993). Clonarea cADN-ului şi analiza genei pentru receptorul angiotensinei II de tip 2 de şoarece. Biochem Biophys Res Commun, 197, 393-399.

Horiuchi, M., Akishita, M., & Dzau, VJ (1999). Progrese recente în cercetarea receptorilor angiotensinei II de tip 2 în sistemul cardiovascular. Hipertensiune arterială, 33, 613-621.

Dinh, DT, Frauman, AG, Johnston, CI, et al. (2001). Receptorii de angiotensină: distribuţie, semnalizare şi funcţie. Clin Sci (Londra), 100, 481-492.

Sasaki, K., Yamano, Y., Bardhan, S., et al. (1991). Clonarea şi exprimarea unui ADN complementar care codifică un receptor de angiotensină II suprarenal bovin de tip 1. Nature, 351, 230-233.

Iwai, N. şi Inagami, T. (1992). Identificarea a două subtipuri în receptorul de angiotensină II de tip I de şobolan. FEBS Lett, 298, 257-260.

Guo, DF, Furuta, H., Mizukoshi, M., et al. (1994). Organizarea genomică a receptorului uman de angiotensină II de tip 1. Biochem Biophys Res Commun, 200, 313-319.

Hjorth, SA, Schambye, HT, Greenlee, WJ, et al. (1994). Identificarea reziduurilor de legare la peptidă în domeniile extracelulare ale receptorului AT1. J Biol Chem, 269, 30953-30959.

Timmermans, PB, Wong, PC, Chiu, AT, et al. (1993). Receptorii angiotensinei II şi antagoniştii receptorilor angiotensinei II. Pharmacol Rev, 45, 205-251.

Thekkumkara, TJ, Thomas, WG, Motel, TJ şi colab. (1998). Rolul funcţional pentru regiunea 3-netradusă a receptorului angiotensinei II (AT1a) în determinarea răspunsurilor celulare la agonist: dovezi pentru recunoaşterea de către proteinele de legare a ARN. Biochem J, 329 (pt 2), 255-264.

Hunyady, L., Catt, KJ, Clark, AJ şi colab. (2000). Mecanisme şi funcţii ale internalizării receptorului de angiotensină AT(1). Regul Pept, 91, 29-44.

Thomas, WG, Motel, TJ, Kule, CE, et al. (1998). Fosforilarea capătului carboxil al receptorului angiotensinei II (AT1a): un rol în endocitoza receptorului. Mol Endocrinol, 12, 1513-1524.

Ribas, C., Penela, P., Murga, C., et al. (2007). Interactomul receptorului kinazei cuplate cu proteina G (GRK): rolul GRK-urilor în reglarea şi semnalizarea GPCR. Biochim Biophys Acta, 1768, 913-922.

de Gasparo, M., Husain, A., Alexander, W., et al. (1995). Actualizarea propusă a nomenclaturii receptorilor de angiotensină. Hipertensiune arterială, 25, 924-927.

Koike, G., Horiuchi, M., Yamada, T., et al. (1994). Gena receptorului angiotensinei II uman de tip 2: clonată, mapată pe cromozomul X şi ARNm-ul său este exprimat în plămânul uman. Biochem Biophys Res Commun, 203, 1842-1850.

Mukoyama, M., Nakajima, M., Horiuchi, M., et al. (1993). Clonarea expresiei receptorului de angiotensină II de tip 2 relevă o clasă unică de receptori cu şapte transmembranare. J Biol Chem, 268, 24539-24542.

Turu, G., Szidonya, L., Gaborik, Z., et al. (2006). Legarea diferenţială de beta-arrestină a receptorilor de angiotensină AT1 şi AT2. FEBS Lett, 580, 41-45.

Siragy, HM (2000). Rolul receptorului AT2 în hipertensiune arterială. Am JHypertens, 13 ani, 62S-67S.

Oishi, Y., Ozono, R., Yano, Y., et al. (2003). Rolul cardioprotector al receptorului AT2 în remodelarea ventriculară stângă postinfarct. Hipertensiune arterială, 41, 814-818.

Oishi, Y., Ozono, R., Yoshizumi, M., et al. (2006). Receptorul AT2 mediază efectele cardioprotectoare ale antagonistului receptorului AT1 în remodelarea post-infarct miocardic. Life Sci, 80, 82-88.

Suzuki, J., Iwai, M., Nakagami, H., şi colab. (2002). Rolul apoptozei reglate de angiotensină II prin receptori AT1 şi AT2 diferiţi în formarea neointimală. Circulation, 106, 847-853.

Schneider, MD şi Lorell, BH (2001). AT(2), ziua judecăţii: care receptor de angiotensină este vinovat de hipertrofia cardiacă? Circulation, 104, 247-248.

Yang, Z., Bove, CM, French, BA, et al. (2002). Supraexprimarea receptorului de angiotensină II de tip 2 păstrează funcţia ventriculară stângă după infarctul miocardic. Circulaţie, 106, 106-111.

Yan, X., Schuldt, AJ, Price, RL, şi colab. (2008). Hipertrofia indusă de suprasarcină de presiune la şoarecii transgenici care supraexprimă selectiv receptorii AT2 în miocitele ventriculare. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 294, H1274-H1281.

Gross, V., Obst, M. şi Luft, FC (2004). Perspective asupra funcţiei receptorului de angiotensină II prin intermediul şoarecilor knockout ai receptorului AT2. Acta Physiol Scand, 181, 487-494.

Harding, JW, Wright, JW, Swanson, GN şi colab. (1994). Receptorii AT4: specificitate şi distribuţie. Kidney Int, 46, 1510-1512.

Swanson, GN, Hanesworth, JM, Sardinia, MF şi colab. (1992). Descoperirea unui situs distinct de legare pentru angiotensina II (3-8), un receptor presupus de angiotensină IV. Regul Pept, 40, 409-419.

Albiston, AL, Mustafa, T., McDowall, SG, et al. (2003). Receptorul AT4 este aminopeptidaza membranară reglată de insulină: mecanisme potenţiale de îmbunătăţire a memoriei. Trends Endocrinol Metab, 14, 72-77.

Hamilton, TA, Handa, RK, Harding, JW şi colab. (2001). Un rol al sistemului angiotensină IV/AT4 în mediarea natriurezei la şobolan. Peptide, 22, 935-944.

Kramar, EA, Krishnan, R., Harding, JW, şi colab. (1998). Rolul oxidului nitric în creşterile induse de angiotensină IV ale fluxului sanguin cerebral. Regul Pept, 74, 185-192.

Chen, S., Patel, JM şi Block, ER (2000). Vasorelaxarea arterei pulmonare mediată de angiotensină IV se datorează eliberării endoteliale de calciu intracelular. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 279, L849-L856.

Patel, JM, Martens, JR, Li, YD şi colab. (1998). Activarea mediată de receptorul angiotensinei IV a NOS endoteliului pulmonar este asociată cu vasorelaxare. Am J Physiol, 275, L1061-L1068.

Li, YD, Block, ER şi Patel, JM (2002). Activarea mai multor module de semnalizare este critică în proliferarea celulelor endoteliale pulmonare indusă de angiotensină IV. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 283, L707-L716.

Mehta, JL, Li, DY, Yang, H., şi colab. (2002). Angiotensina II şi IV stimulează expresia şi eliberarea inhibitorului activator de plasminogen-1 în celulele endoteliale ale arterei coronare umane cultivate. J Cardiovasc Pharmacol, 39, 789-794.

Wang, L., Eberhard, M., & Erne, P. (1995). Stimularea sintezei ADN şi ARN în fibroblastele cardiace de iepure de cultură prin angiotensină IV. Clin Sci (Londra), 88, 557-562.

Yang, Q., Hanesworth, JM, Harding, JW şi colab. (1997). Agonistul receptorului AT4 (Nle1)-angiotensina IV reduce expresia genetică imediată timpurie indusă mecanic în inima izolată de iepure. Regul Pept, 71, 175-183.

Slinker, BK, Wu, Y., Brennan, AJ, et al. (1999). Angiotensina IV are efecte mixte asupra funcţiei sistolice a ventriculului stâng şi accelerează relaxarea. Cardiovasc Res, 42, 660669.

Griendling, KK, Ushio-Fukai, M., Lassegue, B., et al. (1997). Semnalizarea angiotensinei II în muşchiul neted vascular. Noi concepte. Hipertensiune arterială, 29, 366-373.

Capponi, AM (1996). Distribuţia şi transducţia semnalului receptorilor AT1 şi AT2 angiotensinei II. Blood Press Suppl, 2, 41-46.

Ruan, X. şi Arendshorst, WJ (1996). Rolul proteinei kinazei C în vasoconstricţia renală indusă de angiotensină II la şobolanii hipertensivi genetic. Am J Physiol, 270, F945-F952.

Booz, GW, Dostal, DE, Singer, HA, et al. (1994). Implicarea protein kinazei C şi Ca2+ în mitogeneza indusă de angiotensină II a fibroblastelor cardiace. Am J Physiol, 267, C1308-C1318.

Touyz, RM, & Berry, C. (2002). Progrese recente în semnalizarea angiotensinei II. Braz J Med Biol Res, 35, 1001-1015.

Anand-Srivastava, MB (1983). Receptorii de angiotensină II s-au cuplat negativ la adenilat ciclază în aorta şobolanului. Biochem Biophys Res Commun, 117, 420-428.

Kem, DC, Johnson, EI, Capponi, AM şi colab. (1991). Efectul angiotensinei II asupra calciului liber citosol în cardiomiocitele de şobolan neonatal. Am J Physiol, 261, C77-C85.

Iversen, BM şi Arendshorst, WJ (1999). Semnalizarea calciului AT1 în celulele musculare netede vasculare renale. J Am Soc Nephrol, 10(suppl. 11), S84-S89.

Macrez, N., Morel, JL, Kalkbrenner, F., et al. (1997). Un dimer betagamma derivat din G13 transduce semnalul receptorului de angiotensină AT1 la stimularea canalelor Ca2+ în miocitele venei portă de şobolan. J Biol Chem, 272, 23180-23185.

Kim, S. şi Iwao, H. (2000). Mecanismele moleculare şi celulare ale bolilor cardiovasculare şi renale mediate de angiotensină II. Pharmacol Rev, 52, 11-34.

Yin, G., Yan, C. şi Berk, BC (2003). Căile de semnalizare a angiotensinei II mediate de tirozin kinaze. Int JBiochem Cell Biol, 35, 780-783.

Haendeler, J., & Berk, BC (2000). Transducţia semnalului mediată de angiotensina II. Rolul important al tirozin kinazelor. Regul Pept, 95, 1-7.

Mehta, PK şi Griendling, KK (2007). Semnalizarea celulelor angiotensinei II: efecte fiziologice şi patologice în sistemul cardiovascular. Am J Physiol Cell Physiol, 292, C82-C97.

Delcourt, N., Bockaert, J., & Marin, P. (2007). GPCR-jacking: de la o nouă rută în semnalizarea RTK la un nou concept în activarea GPCR. Trends Pharmacol Sci, 28, 602-607.

Natarajan, K. şi Berk, BC (2006). Mecanisme de coreglare de diafonie a receptorilor cuplati cu proteina G şi a receptorilor tirozin kinazelor. Metode Mol Biol, 332, 51-77.

Saito, Y. şi Berk, BC (2001). Transactivare: o nouă cale de semnalizare de la angiotensină II la receptorii tirozin kinazei. J Mol Cell Cardiol, 33, 3-7.

Zwick, E., Bange, J., & Ullrich, A. (2002). Receptori tirozin kinaze ca ţinte pentru medicamentele anticancer. Trends Mol Med, 8, 17-23.

Eguchi, S., Dempsey, PJ, Frank, GD şi colab. (2001). Activarea MAPK-urilor de către angiotensina II în celulele musculare netede vasculare. Activarea receptorului EGF dependent de metaloprotează este necesară pentru activarea ERK şi p38 MAPK, dar nu şi pentru JNK. J Biol Chem, 276, 7957-7962.

Mifune, M., Ohtsu, H., Suzuki, H., şi colab. (2005). Cuplarea proteinei G şi generarea de mesager secund sunt indispensabile pentru eliminarea factorului de creştere epidermic dependent de metaloprotează, care leagă heparina prin receptorul de angiotensină II de tip 1. J Biol Chem, 280, 26592-26599.

Suzuki, H., Motley, ED, Frank, GD şi colab. (2005). Progrese recente în cercetarea transducţiei semnalului a receptorului angiotensinei II de tip 1: protein kinaze, disfuncţie vasculară şi cerinţe structurale. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents, 3, 305-322.

Eguchi, S., & Inagami, T. (2000). Transducţia semnalului receptorului angiotensinei II de tip 1 prin receptorul tirozin kinazei. Regul Pept, 91, 13-20.

Shah, BH şi Catt, KJ (2003). Un rol central al transactivării receptorului EGF în hipertrofia cardiacă indusă de angiotensină II. Trends Pharmacol Sci, 24, 239-244.

Zahradka, P., Litchie, B., Storie, B., et al. (2004). Transactivarea receptorului I factor de creştere asemănător insulinei de către angiotensina II mediază semnalizarea în aval de la receptorul angiotensinei II de tip 1 la fosfatidilinozitol 3-kinaza. Endocrinologie, 145, 2978-2987.

Azar, ZM, Mehdi, MZ şi Srivastava, AK (2007). Transactivarea receptorului factorului de creştere asemănător insulinei de tip 1 în peptida vasoactivă şi căile de semnalizare induse de oxidanţi în celulele musculare netede vasculare. Can J Physiol Pharmacol, 85, 105-111.

Saito, S., Frank, GD, Mifune, M., et al. (2002). Trans-activarea independentă de ligand a receptorului factorului de creştere derivat din trombocite de către speciile reactive de oxigen necesită protein kinaza C-delta şi c-Src. J Biol Chem, 277, 44695-44700.

Kelly, DJ, Cox, AJ, Gow, RM şi colab. (2004). Transactivarea receptorului factorului de creştere derivat din trombocite mediază efectele trofice ale angiotensinei II in vivo. Hipertensiune arterială, 44, 195-202.

Kim, S., Zhan, Y., Izumi, Y., şi colab. (2000). Activarea in vivo a factorului de creştere derivat din aorta de şobolan şi a receptorilor factorului de creştere epidermic de către angiotensină II şi hipertensiune arterială. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 20, 2539-2545.

Wang, C., Wu, LL, Liu, J., şi colab. (2008). Crosstalk între angiotensina II şi căile semnalului mediate de factorul de creştere derivat de trombocite în cardiomiocite. Chin Med J (Engl), 121, 236-240.

Godeny, MD şi Sayeski, PP (2006). Proliferarea celulară indusă de ANG II este mediată dublu de activarea ERK1/2 reglată de c-Src/Yes/Fyn în citoplasmă şi activitatea ERK1/2 controlată de PKC-zeta în nucleu. Am J Physiol Cell Physiol, 291, C1297-C1307.

Touyz, RM, He, G., Wu, XH, şi colab. (2001). Src este un mediator important al semnalizării creşterii dependente de kinaza 1/2 reglată de semnal extracelular de către angiotensina II în celulele musculare netede din arterele de rezistenţă ale pacienţilor hipertensivi. Hipertensiune arterială, 38, 56-64.

Tatosyan, AG şi Mizenina, OA (2000). Kinazele familiei Src: structură şi funcţii. Biochimie (Mosc), 65, 49-58.

Thomas, SM şi Brugge, JS (1997). Funcţiile celulare reglate de kinazele familiei Src. Annu Rev Cell Dev Biol, 13, 513-609.

Erpel, T., & Courtneidge, SA (1995). Src proteina tirozin kinazele şi căile de transducţie a semnalului celular. Curr Opin Cell Biol, 7, 176-182.

Parsons, JT (2003). Kinaza de adeziune focală: primii zece ani. J Cell Sci, 116, 1409-1416.

Rocic, P., Griffin, TM, McRae, CN, şi colab. (2002). Fosforilarea PYK2 alterată de ANG II în muşchiul neted vascular hipertensiv. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282, H457-H465.

Qin, J. şi Liu, ZX (2006). Nonkinaza legată de FAK atenuează hipertrofia indusă de angiotensină-II în miocite cardiace de şobolan neonatal de cultură. Acta Pharmacol Sin, 27, 1159-1164.

Govindarajan, G., Eble, DM, Lucchesi, PA, et al. (2000). Kinaza de adeziune focală este implicată în sinteza proteinelor mediată de angiotensină II în celulele musculare netede vasculare cultivate. Circ Res, 87, 710-716.

Rocic, P., Govindarajan, G., Sabri, A., et al. (2001). Un rol pentru PYK2 în reglarea kinazelor ERK1/2 MAP şi PI 3-kinazei de către ANG II în muşchiul neted vascular. Am J Physiol Cell Physiol, 280, C90-C99.

Guan, JL (1997). Rolul kinazei de adeziune focală în semnalizarea integrinei. Int J Biochem Cell Biol, 29, 1085-1096.

Sabri, A., Govindarajan, G., Griffin, TM, et al. (1998). Activarea dependentă de calciu şi protein kinaza C a tirozin kinazei PYK2 de către angiotensina II în muşchiul neted vascular. Circ Res, 83, 841-851.

Matsuda, M., Mayer, BJ, Fukui, Y., et al. (1990). Legarea proteinei transformatoare, P47gag-crk, la o gamă largă de proteine care conţin fosfotirozină. Science, 248, 1537-1539.

Defilippi, P., Di Stefano, P., & Cabodi, S. (2006). p130Cas: o schelă versatilă în reţelele de semnalizare. Trends Cell Biol, 16, 257-263.

O'Neill, GM, Fashena, SJ şi Golemis, EA (2000). Semnalizarea integrinei: un nou Cast(t) de personaje intră în scenă. Trends Cell Biol, 10, 111-119.

Takahashi, T., Kawahara, Y., Taniguchi, T., et al. (1998). Fosforilarea tirozinei şi asocierea p130Cas şi c-Crk II de către ANG II în celulele musculare netede vasculare. Am J Physiol, 274, H1059-H1065.

Kyaw, M., Yoshizumi, M., Tsuchiya, K., et al. (2004). Src şi Cas sunt implicate esenţial, dar diferenţiat, în migrarea stimulată de angiotensină II a celulelor musculare netede vasculare prin activarea kinazei 1/2 reglate de semnal extracelular şi c-Jun NH2-terminal kinazei. Mol Pharmacol, 65, 832-841.

Schindler, C., Levy, DE şi Decker, T. (2007). Semnalizarea JAK-STAT: de la interferoni la citokine. J Biol Chem, 282, 20059-20063.

Murray, PJ (2007). Calea de semnalizare JAK-STAT: integrare de intrare şi ieşire. J Immunol, 178, 2623-2629.

Aaronson, DS şi Horvath, CM (2002). O foaie de parcurs pentru cei care nu cunosc JAK-STAT. Science, 296, 1653-1655.

Booz, GW, Day, JN şi Baker, KM (2002). Interacţiunea dintre sistemul renină angiotensină cardiacă şi semnalizarea JAK-STAT: rol în hipertrofia cardiacă, disfuncţia ischemiei/reperfuziei şi insuficienţa cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 34, 1443-1453.

Bolli, R., Dawn, B. şi Xuan, YT (2003). Rolul căii JAK-STAT în protecţia împotriva ischemiei/leziunilor de reperfuzie miocardice. Trends Cardiovasc Med, 13, 72-79.

Mascareno, E., & Siddiqui, MA (2000). Rolul semnalizării JAK/STAT în sistemul renină-angiotensină a ţesutului cardiac. Mol Cell Biochem, 212, 171-175.

El-Adawi, H., Deng, L., Tramontano, A., et al. (2003). Rolul funcţional al căii JAK-STAT în remodelarea post-infarct. Cardiovasc Res, 57, 129-138.

Mascareno, E., El-Shafei, M., Maulik, N., et al. (2001). Semnalizarea JAK/STAT este asociată cu disfuncţia cardiacă în timpul ischemiei şi reperfuziei. Circulation, 104, 325-329.

Banes-Berceli, AK, Ketsawatsomkron, P., Ogbi, S., et al. (2007). Angiotensina II şi endotelina-1 măresc complicaţiile vasculare ale diabetului prin activarea JAK2. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 293, H1291-H1299.

Prasad, SV, Perrino, C. şi Rockman, HA (2003). Rolul fosfoinozitid 3-kinazei în funcţia cardiacă şi insuficienţa cardiacă. Trends Cardiovasc Med, 13, 206-212.

Saward, L. şi Zahradka, P. (1997). Angiotensina II activează fosfatidilinozitol 3-kinaza în celulele musculare netede vasculare. Circ Res, 81, 249-257.

Oudit, GY, Sun, H., Kerfant, BG şi colab. (2004). Rolul fosfoinozitid-3 kinazei şi PTEN în fiziologia şi bolile cardiovasculare. J Mol Cell Cardiol, 37, 449-471.

Walker, EH, Perisic, O., Ried, C., et al. (1999). Perspective structurale asupra catalizei şi semnalizării fosfoinozitid 3-kinazei. Nature, 402, 313-320.

Fruman, DA, Meyers, RE şi Cantley, LC (1998). Fosfoinozitid kinaze. Annu Rev Biochem, 67, 481-507.

McMullen, JR, Shioi, T., Zhang, L., et al. (2003). Fosfoinozitid 3-kinaza (p110alfa) joacă un rol critic pentru inducerea hipertrofiei cardiace fiziologice, dar nu patologice. Proc Natl Acad Sci USA, 100, 12355-12360.

Alloatti, G., Montrucchio, G., Lembo, G., et al. (2004). Fosfoinozitid 3-kinaza gamma: activităţi dependente şi independente de kinază în funcţia şi bolile cardiovasculare. Biochem Soc Trans, 32, 383-386.

Kerfant, BG, Rose, RA, Sun, H., şi colab. (2006). Fosfoinozitid 3-kinaza gamma reglează contractilitatea cardiacă controlând local nivelurile de adenozin monofosfat ciclic. Trends Cardiovasc Med, 16, 250-256.

El Mabrouk, M., Touyz, RM şi Schiffrin, EL (2001). Căi diferenţiale de activare a creşterii induse de ANG II în celulele musculare netede ale arterei mezenterice din SHR. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 281, H30-H39.

Chen, QM, Tu, VC, Purdon, S., et al. (2001). Mecanismele moleculare ale hipertrofiei cardiace induse de substanţe toxice. Cardiovasc Toxicol, 1, 267-283.

Pimienta, G., & Pascual, J. (2007). Semnalizare MAPK canonică şi alternativă. Cell Cycle, 6, 2628-2632.

Strniskova, M., Barancik, M., & Ravingerova, T. (2002). Protein kinazele activate de mitogeni şi rolul lor în reglarea proceselor celulare. Gen Physiol Biophys, 21, 231-255.

Chang, L. şi Karin, M. (2001). Cascade de semnalizare a MAP kinazei de mamifere. Natura, 410, 37-40.

Kim, S. şi Iwao, H. (1999). Activarea proteine kinazelor activate de mitogeni în hipertrofia şi remodelarea cardiovasculară. Jpn J Pharmacol, 80, 97-102.

Ravingerova, T., Barancik, M., & Strniskova, M. (2003). Protein kinazele activate de mitogeni: o nouă ţintă terapeutică în patologia cardiacă. Mol Cell Biochem, 247, 127-138.

Wei, SG, Yu, Y., Zhang, ZH, şi colab. (2008). Protein kinaza activată de mitogen p44/42 declanşată de angiotensină II mediază excitaţia simpatică la şobolanii cu insuficienţă cardiacă. Hipertensiune arterială, 342-350.

Kim, S. şi Iwao, H. (2003). Stres şi răspunsuri vasculare: protein kinazele activate de mitogeni şi proteina activatoare-1 ca ţinte terapeutice promiţătoare ale remodelării vasculare. J Pharmacol Sci, 91, 177-181.

Wang, Y., Su, B., Sah, VP, et al. (1998). Hipertrofia cardiacă indusă de protein kinaza kinaza 7 activată de mitogen, un activator specific pentru kinaza c-Jun NH2-terminală în celulele musculare ventriculare. J Biol Chem, 273, 5423-5426.

Schmitz, U., Ishida, T., Ishida, M., şi colab. (1998). Angiotensina II stimulează kinaza activată de p21 în celulele musculare netede vasculare: rol în activarea JNK. Circ Res, 82, 1272-1278.

Wang, Y., Huang, S., Sah, VP, şi colab. (1998). Hipertrofia celulelor musculare cardiace şi apoptoza induse de membri diferiţi ai familiei de protein kinaze activate de mitogen p38. J Biol Chem, 273, 2161-2168.

Hayashida, W., Kihara, Y., Yasaka, A., et al. (2001). Activarea diferenţială specifică etapei a protein kinazelor activate de mitogen în inimile de şobolan hipertrofiate şi eşuate. J Mol Cell Cardiol, 33, 733-744.

Haq, S., Choukroun, G., Lim, H., şi colab. (2001). Activarea diferenţială a căilor de transducţie a semnalului în inimile umane cu hipertrofie faţă de insuficienţă cardiacă avansată. Circulation, 103, 670-677.

Liao, P., Georgakopoulos, D., Kovacs, A., et al. (2001). Rolul in vivo al kinazelor p38 MAP în remodelarea cardiacă şi cardiomiopatia restrictivă. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 12283-12288.

Liu, YH, Wang, D., Rhaleb, NE, şi colab. (2005). Inhibarea proteinei kinazei activate de mitogen p38 protejează inima împotriva remodelării cardiace la şoarecii cu insuficienţă cardiacă rezultată din infarctul miocardic. J Card Fail, 11, 74-81.

Pellieux, C., Sauthier, T., Aubert, JF, et al. (2000). Hipertrofia cardiacă indusă de angiotensină II este asociată cu diferite activări ale protein kinazei activate de mitogen la şoarecii normotensivi şi hipertensivi. J Hypertens, 18, 1307-1317.

Lezoualc'h, F., Metrich, M., Hmitou, I., şi colab. (2008). Proteine mici de legare a GTP şi regulatorii lor în hipertrofia cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 44, 623-632.

Clerk, A., & Sugden, PH (2000). Proteine mici de legare a nucleotidelor de guanină şi hipertrofie miocardică. Circ Res, 86, 1019-1023.

Bhattacharya, M., Babwah, AV şi Ferguson, SS (2004). Receptori mici cuplati cu proteine de legare a GTP. Biochem Soc Trans, 32, 1040-1044.

Vahebi, S. şi Solaro, RJ (2005). Funcţia sarcomică cardiacă, semnalizarea mică a proteinei G şi insuficienţa cardiacă. Panminerva Med, 47, 133-142.

Ruan, H., Mitchell, S., Vainoriene, M., et al. (2007). Remodelarea electrofiziologică cardiacă mediată de Gi alfa 1 şi aritmia în cardiomiopatia hipertrofică. Circulation, 116, 596-605.

Sadoshima, J., & Izumo, S. (1996). Receptorul heterotrimeric de angiotensină II cuplat cu proteina G q activează p21 ras prin calea tirozin kinazei-Shc-Grb2-Sos în miocitele cardiace. EMBO J, 15, 775-787.

Yamakawa, T., Tanaka, S., Numaguchi, K., et al. (2000). Implicarea Rho-kinazei în hipertrofia indusă de angiotensină II a celulelor musculare netede vasculare de şobolan. Hipertensiune arterială, 35, 313-318.

Jalil, J., Lavandero, S., Chiong, M., et al. (2005). Calea de transducţie a semnalului Rho/Rho kinazei în bolile cardiovasculare şi remodelarea cardiovasculară. Rev Esp Cardiol, 58, 951-961.

Aikawa, R., Komuro, I., Nagai, R., şi colab. (2000). Rho joacă un rol important în răspunsurile hipertrofice induse de angiotensină II în miocitele cardiace. Mol Cell Biochem, 212, 177-182.

Choudhary, S., Lu, M., Cui, R., et al. (2007). Implicarea unui nou Rac/RhoA guanozin trifosfatază-factor nuclear-kappaB care induce căi de semnalizare a kinazei care mediază transactivarea RelA indusă de angiotensină II. Mol Endocrinol, 21, 2203-2217.

Cui, R., Tieu, B., Recinos, A., et al. (2006). RhoA mediază schimbul de subunităţi kappaB/RelA a factorului nuclear fosfo-Ser536 indus de angiotensină II pe promotorul interleukinei-6 în VSMC. Circ Res, 99, 723-730.

Laufs, U. şi Liao, JK (2000). Vizează Rho în bolile cardiovasculare. Circ Res, 87, 526-528.

Satoh, M., Ogita, H., Takeshita, K., et al. (2006). Cerința Rac1 în dezvoltarea hipertrofiei cardiace. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 7432-7437.

Tsai, CT, Lai, LP, Kuo, KT și colab. (2008). Angiotensina II activează traductorul de semnal și activatorii transcripției 3 prin intermediul Rac1 în miocite și fibroblaste atriale: implicație pentru efectul terapeutic al statinei în remodelarea structurală atrială. Circulation, 117, 344-355.

Gregg, D., Rauscher, FM și Goldschmidt-Clermont, PJ (2003). Rac reglează superoxidul cardiovascular prin diverse interacțiuni moleculare: mai mult decât un comutator GTP binar. Am J Physiol Cell Physiol, 285, C723-C734.

Harrison, DG, Cai, H., Landmesser, U., et al. (2003). Interacțiunile angiotensinei II cu NAD(P)H oxidaza, stresul oxidant și bolile cardiovasculare. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 4, 51-61.

Nakagami, H., Takemoto, M. și Liao, JK (2003). Anionul superoxid derivat din NADPH oxidază mediază hipertrofia cardiacă indusă de angiotensină II. J Mol Cell Cardiol, 35, 851-859.

Griendling, KK, Sorescu, D., & Ushio-Fukai, M. (2000). NAD(P)H oxidaza: rol în biologia și bolile cardiovasculare. Circ Res, 86, 494-501.

Griendling, KK și Ushio-Fukai, M. (2000). Specii reactive de oxigen ca mediatori ai semnalizării angiotensinei II. Regul Pept, 91, 21-27.

Zhang, M. și Shah, AM (2007). Rolul speciilor reactive de oxigen în remodelarea miocardică. Curr Heart Fail Rep, 4, 26-30.

Seddon, M., Looi, YH și Shah, AM (2007). Stresul oxidativ și semnalizarea redox în hipertrofia cardiacă și insuficiența cardiacă. Inima, 93, 903-907.

Hanna, IR, Taniyama, Y., Szocs, K., et al. (2002). Specii reactive de oxigen derivate din NAD(P)H oxidază ca mediatori ai semnalizării angiotensinei II. Antioxid Redox Signal, 4, 899-914.

Cai, H., Griendling, KK și Harrison, DG (2003). NAD(P)H oxidazele vasculare ca ținte terapeutice în bolile cardiovasculare. Trends Pharmacol Sci, 24, 471-478.

Heymes, C., Bendall, JK, Ratajczak, P., et al. (2003). Creșterea activității miocardice a NADPH oxidazei în insuficiența cardiacă umană. J Am Coll Cardiol, 41, 2164-2171.

Li, JM și Shah, AM (2003). Mecanismul de activare a NADPH oxidazei celulelor endoteliale de către angiotensina II. Rolul subunității p47phox. J Biol Chem, 278, 1209412100.

Touyz, RM, Chen, X., Tabet, F., și colab. (2002). Exprimarea unei NAD(P)H oxidazei de tip neutrofile care conține gp91phox activă funcțional în celulele musculare netede din arterele de rezistență umane: reglarea de către angiotensina II. Circ Res, 90, 1205-1213.

Landmesser, U., Cai, H., Dikalov, S., et al. (2002). Rolul p47(phox) în stresul oxidativ vascular şi hipertensiunea cauzată de angiotensina II. Hipertensiune arterială, 40, 511-515.

Tsutsui, H., Ide, T. şi Kinugawa, S. (2006). Stresul oxidativ mitocondrial, deteriorarea ADN-ului şi insuficienţa cardiacă. Antioxid Redox Signal, 8, 1737-1744.

Sawyer, DB şi Colucci, WS (2000). Stresul oxidativ mitocondrial în insuficienţa cardiacă: „risipa de oxigen" revizuită. Circ Res, 86, 119-120.

Ikeuchi, M., Matsusaka, H., Kang, D., et al. (2005). Supraexprimarea factorului de transcripţie mitocondrial a ameliorează deficienţele mitocondriale şi insuficienţa cardiacă după infarctul miocardic. Tiraj, 112, 683-690.

Ricci, C., Pastukh, V., Leonard, J., et al. (2008). Deteriorarea ADN-ului mitocondrial declanşează generarea de superoxid mitocondrial şi apoptoza. Am J Physiol Cell Physiol, 294, C413-C422.

Doughan, AK, Harrison, DG şi Dikalov, SI (2008). Mecanismele moleculare ale disfuncţiei mitocondriale mediate de angiotensină II: leagă deteriorarea oxidativă mitocondrială şi disfuncţia endotelială vasculară. Circ Res, 102, 488-496.

Kimura, S., Zhang, GX, Nishiyama, A., şi colab. (2005). Specii reactive de oxigen derivate din mitocondrii şi kinaze MAP vasculare: comparaţie între angiotensină II şi diazoxid. Hipertensiune arterială, 45, 438-444.

Cappola, TP, Kass, DA, Nelson, GS şi colab. (2001). Alopurinolul îmbunătăţeşte eficienţa miocardică la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circulation, 104, 2407-2411.

Landmesser, U., Spiekermann, S., Dikalov, S., et al. (2002). Stresul oxidativ vascular şi disfuncţia endotelială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: rolul xantinooxidazei şi al superoxid dismutazei extracelulare. Circulation, 106, 3073-3078.

Engberding, N., Spiekermann, S., Schaefer, A., şi colab. (2004). Alopurinolul atenuează remodelarea şi disfuncţia ventriculară stângă după infarctul miocardic experimental: o nouă acţiune pentru un medicament vechi? Circulation, 110, 2175-2179.

Minhas, KM, Saraiva, RM, Schuleri, KH, et al. (2006). Inhibarea xantinei oxidoreductazei cauzează remodelare inversă la şobolani cu cardiomiopatie dilatată. Circ Res, 98, 271-279.

Landmesser, U., Spiekermann, S., Preuss, C., et al. (2007). Angiotensina II induce activarea endotelială a xantinoxidazei: rol pentru disfuncţia endotelială la pacienţii cu boală coronariană. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 27, 943-948.

Nouet, S., & Nahmias, C. (2000). Transducţia semnalului de la receptorul angiotensinei II AT2. Trends Endocrinol Metab, 11, 1-6.

Kang, J., Posner, P. şi Sumners, C. (1994). Stimularea receptorului angiotensinei II de tip 2 a curenţilor neuronali de K+ implică o proteină inhibitoare de legare a GTP. Am J Physiol, 267, C1389-C1397.

Zhang, J., & Pratt, RE (1996). Receptorul AT2 se asociază selectiv cu Gialpha2 şi Gialpha3 la fătul de şobolan. J Biol Chem, 271, 15026-15033.

Huang, XC, Richards, EM şi Sumners, C. (1995). Stimularea mediată de receptorul de angiotensină II de tip 2 a proteinei fosfatazei 2A în coculturi neuronale hipotalamice/trunchi cerebral de şobolan. J Neurochem, 65, 2131-2137.

Huang, XC, Sumners, C. şi Richards, EM (1996). Angiotensina II stimulează activitatea proteinei fosfatazei 2A în celulele neuronale cultivate prin intermediul receptorilor de tip 2 într-un mod sensibil la toxina pertussis. Adv Exp Med Biol, 396, 209-215.

Bottari, SP, King, IN, Reichlin, S., et al. (1992). Receptorul pentru angiotensină AT2 stimulează activitatea proteinei tirozin fosfatazei şi mediază inhibarea guanilat-ciclazei sub formă de particule. Biochem Biophys Res Commun, 183, 206-211.

Masaki, H., Kurihara, T., Yamaki, A., et al. (1998). Supraexprimarea specifică cardiacă a receptorului angiotensinei II AT2 determină un răspuns atenuat la efectele presoare şi cronotrope mediate de receptorii AT1. J Clin Invest, 101, 527-535.

Akishita, M., Ito, M., Lehtonen, JY, et al. (1999). Exprimarea receptorului AT2 programează din punct de vedere al dezvoltării activitatea kinazei reglate de semnal extracelular şi influenţează creşterea vasculară fetală. J Clin Invest, 103, 63-71.

Nakajima, M., Hutchinson, HG, Fujinaga, M., et al. (1995). Receptorul angiotensinei II de tip 2 (AT2) antagonizează efectele de creştere ale receptorului AT1: studiu de creştere a funcţiei folosind transferul de gene. Proc Natl Acad Sci USA, 92, 10663-10667.

Horiuchi, M., Hayashida, W., Akishita, M., et al. (1999). Stimularea diferitelor subtipuri de receptori de angiotensină II, receptorii AT1 şi AT2, reglează activarea STAT prin diafonie negativă. Circ Res, 84, 876-882.

Searles, CD şi Harrison, DG (1999). Interacţiunea dintre oxidul nitric, bradikinina şi receptorul angiotensinei II de tip 2: lecţii învăţate de la şoarecii transgenici. J Clin Invest, 104, 1013-1014.

Moore, AF, Heiderstadt, NT, Huang, E., şi colab. (2001). Inhibarea selectivă a receptorului renal de angiotensină de tip 2 creşte tensiunea arterială la şobolanii conştienţi. Hipertensiune arterială, 37, 1285-1291.

Bartunek, J., Weinberg, EO, Tajima, M., et al. (1999). Blocarea receptorului angiotensinei II de tip 2 amplifică semnalele timpurii ale răspunsului de creştere cardiacă la angiotensina II în inimile hipertrofiate. Tiraj, 99, 22-25.

Gohlke, P., Pees, C., & Unger, T. (1998). Stimularea receptorului AT2 creşte GMP ciclic aortic în SHRSP printr-un mecanism dependent de kinină. Hipertensiune arterială, 31, 349-355.

Savoia, C., Ebrahimian, T., He, Y., et al. (2006). Vasodilataţia indusă de receptorul angiotensină II/AT2 la şobolanii hipertensivi spontan predispuşi la accident vascular cerebral implică oxid nitric şi protein kinaza dependentă de cGMP. J Hypertens, 24, 2417-2422.

Jiao, H., Cui, XL, Torti, M., et al. (1998). Acidul arahidonic mediază efectele angiotensinei II asupra p21ras în celulele tubulare proximale renale prin calea tirozin kinazei-Shc-Grb2-Sos. Proc Natl Acad Sci USA, 95, 7417-7421.

Dulin, NO, Alexander, LD, Harwalkar, S., et al. (1998). Activarea mediată de fosfolipaza A2 a protein kinazei activate de mitogen de către angiotensina II. Proc Natl Acad Sci USA, 95, 8098-8102.

Kohout, TA şi Rogers, TB (1995). Angiotensina II activează simportul Na+/HCO3- printr-un mecanism independent de fosfoinozitide în celulele cardiace. J Biol Chem, 270, 20432-20438.

Hannun, YA şi Bell, RM (1989). Funcţiile sfingolipidelor şi ale produselor de descompunere a sfingolipidelor în reglarea celulară. Science, 243, 500-507.

Lehtonen, JY, Horiuchi, M., Daviet, L., et al. (1999). Activarea biosintezei de novo a sfingolipidelor mediază apoptoza indusă de receptorul angiotensinei II de tip 2. J Biol Chem, 274, 16901-16906.

Gallinat, S., Busche, S., Schutze, S., et al. (1999). Stimularea receptorului AT2 induce generarea de ceramide în celulele PC12W. FEBS Lett, 443, 75-79.

Wang, J., Zhen, L., Klug, MG, şi colab. (2000). Implicarea proteazelor asemănătoare caspazei 3 şi 8 în apoptoza cardiomiocitelor indusă de ceramidă. J Card Fail, 6, 243-249.

Gulbins, E. (2003). Reglarea semnalizării receptorului morţii şi a apoptozei de către ceramidă. Pharmacol Res, 47, 393-399.

Schutze, S., Potthoff, K., Machleidt, T., et al. (1992). TNF activează NF-kappa B prin degradarea „acidă" a sfingomielinei indusă de fosfolipaza C specifică fosfatidilcolinei. Cell, 71, 765-776.

Johns, DG, Osborn, H. şi Webb, RC (1997). Ceramidă: un nou mecanism de semnalizare celulară pentru vasodilataţie. Biochem Biophys Res Commun, 237, 95-97.

Johns, DG, Webb, RC şi Charpie, JR (2001). Semnalizarea afectată a ceramidei în muşchiul neted vascular de şobolan hipertensiv spontan: un posibil mecanism pentru proliferarea celulară crescută. JHypertens, 19, 63-70.

Charles, R., Sandirasegarane, L., Yun, J., et al. (2000). Cateterele cu balon acoperite cu ceramidă limitează hiperplazia neointimală după leziunea de întindere a arterelor carotide. Circ Res, 87, 282-288.

CH 9

**Activarea sistemului renină-angiotensină în insuficienţa cardiacă**

CAPITOLUL 10

Activarea sistemului nervos adrenergic în insuficienţa cardiacă

J. David Port, Carmen Sucharov şi Michael R. Bristow

Ca răspuns la o varietate de solicitări fiziologice şi fiziopatologice, nevoia de creştere a performanţei miocardice cardiace este satisfăcută de o creştere proporţională a impulsului adrenergic cardiac. Pentru a facilita această creştere, norepinefrina (NE),

neurotransmițătorul primar al sistemului adrenergic, este eliberată din terminațiile nervoase simpatice din inimă. La legarea de receptorii adrenergici, sunt activate căi multiple de semnalizare, rezultând creșteri ale frecvenței cardiace și ale forței de contracție și relaxare, rezultatul fiind o creștere aproape imediată a debitului cardiac. În situația insuficienței cardiace acute, activarea adrenergică apare inițial ca răspuns la supraîncărcarea hemodinamică și/sau la o reducere intrinsecă, includ agenți p-blocante (vezi capitolul 46) și inhibitorii sistemului renină-angiotensină (vezi capitolul 45), care scad indirect impulsul adrenergic (Figura 10-2).

Deși efectele „cardiotoxice" ale catecolaminelor și, în special, ale NE sunt recunoscute de aproape un secol5, abia începem să înțelegem mecanismele moleculare detaliate prin care apar. Tratamentul miocitelor cardiace izolate cu concentrații de NE prezente în inima umană în deficiență poate provoca modificări dramatice în morfologia celulară și, în câteva zile, o pierdere de până la 60% a viabilității miocitelor. efectele toxice acute ale NE sunt mediate aproape exclusiv prin p-AR mai degrabă decât prin a-AR.7

Concentrațiile plasmatice crescute de NE sunt un semn distinctiv bine-cunoscut al CHF.8,9 Depozitele de NE cardiace, a căror eliberare crescută este stimulată în stadiile incipiente ale insuficienței cardiace, sunt în cele din urmă epuizate pe măsură ce activarea adrenergică persistă. NE derivat din inimă în circulația sistemică.4,11 Pe măsură ce nivelurile plasmatice de NE cresc, la fel crește și mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă2,9,12, ilustrând efectele profund dăunătoare ale impulsului adrenergic în exces asupra inimii. Aceste observații au fost validate în continuare prin dovezile din numeroase studii clinice de terapie cu p-blocante, care demonstrează îmbunătățirea funcției sistolice și supraviețuirea îmbunătățită la pacienții cu insuficiență cardiacă care primesc terapie p-blocante pe termen lung.13-18 O constatare recentă este că impulsul adrenergic insuficient la persoanele cu ICC poate crește, de asemenea, mortalitatea. mortalitate, probabil prin retragerea excesivă a suportului adrenergic la inima în deficiență. În contrast, agenții p-blocante sunt agenți de acțiune în masă reversibile din punct de vedere farmacologic și, în prezența lor, suportul adrenergic la inima care defectează poate fi accesat, dacă este necesar, pur și simplu prin creșterea impulsului adrenergic cardiac.

Studiile istorice au sugerat că un mecanism de bază al toxicității NE implică creșteri mediate de cAMP ale calciului intracelular.6 Mai precis, formarea crescută a celui de-al doilea mesager cAMP duce la activarea proteinei kinazei A (PKA), care, la rândul său, fosforilează o varietate de proteine țintă implicate în reglarea calciului intracelular, inclusiv două ținte cheie (PLB) și canalele de calciu LNN (PLB) 10-3). Fosforilarea îmbunătățită a canalelor de calciu duce, la rândul său, la un flux crescut de calciu extracelular în efectorii din aval care activează celulele, inclusiv proteaze, kinaze și fosfataze. Activarea subtipului p1-AR pare să promoveze, de asemenea, un influx crescut de calciu prin mecanisme independente de AMPc.20 P1-AR-urile sunt, de asemenea, activatori independenți de cAMP ai kinazei II dependente de calciu/calmodulină (CaMKII)21-22, care, așa cum este descris mai târziu, poate fi o cale de semnalizare deosebit de adversă în miocardicitatea cardiacă. Indiferent de

mecanismul(ele) exact(e) invocat(e), stimularea excesivă Ş-AR are ca rezultat stres oxidativ şi supraîncărcare cu calciu, condiţii care favorizează moartea celulară printr-o serie de mecanisme, inclusiv necroza şi apoptoza.

Pe lângă efectele descrise anterior, s-a demonstrat că activarea adrenergică pe termen lung provoacă modificări ale profilului de expresie genică al miocitelor cardiace, răspunsul canonic fiind activarea programului genelor fetale (vezi capitolul 2).23,24.

În inima în deficienţă, Ş-AR şi anumiţi efectori din aval din cascada de semnalizare p-adrenergică suferă o reglare descendentă şi desensibilizare dependentă de timp, probabil

REGLEMENTAREA HOMEOSTATICĂ A

**FIGURA 10-1 Reglarea homeostatică a funcţiei contractile. Acţionarea adrenergică acţionează ca un regulator de servocontrol al funcţiei contractile normale ale inimii. Când funcţia contractilă cardiacă este adecvată pentru a susţine homeostazia normală, impulsul adrenergic este scăzut sau redus. În schimb, atunci când funcţia contractilă este inadecvată pentru a susţine homeostazia, impulsul adrenergic cardiac creşte într-un grad proporţional. (Adaptat cu permisiunea de la Port JD, Bristow MR. Altered Ş-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. J Mol Cell Cardiol 2001;33:887-905.)**

în încercarea de a proteja inima de un exces de semnalizare dăunătoare. Aceste modificări au ca rezultat o atenuare marcată a capacităţii inimii de a răspunde la catecolamine. Cu alte cuvinte, cantitatea de cAMP care este generată ca răspuns la o anumită cantitate de stimulare adrenergică este semnificativ scăzută în insuficienţa cardiacă cronică. Dovezi pentru acest lucru au fost furnizate prin experimente care utilizează preparate izolate, denervate din ţesut cardiac uman, care dezvăluie că inimile care nu au un conţinut redus de AMPc în comparaţie cu controalele care nu au eşec.25 Din punct de vedere clinic, răspunsul redus la catecolamine se traduce printr-o scădere a rezervei miocardice, care se manifestă cel mai frecvent ca o afectare a efortului fizic. În insuficienţa cardiacă mai severă, funcţia miocardică redusă ca urmare a desensibilizării Ş-AR poate fi evidentă şi în repaus.

Pe scurt, rolul impulsului adrenergic crescut în istoria naturală a insuficienţei cardiace este unul paradoxal. Pe de o parte, activarea adrenergică este esenţială pentru menţinerea funcţiei miocardice în inima în deficienţă; pe de altă parte, stimularea adrenergică cronică contribuie major la disfuncţia miocardică progresivă şi remodelarea care caracterizează insuficienţa cardiacă.

FARMACOLOGIA RECEPTORULUI ADRENERGIC

Încă din anii 1940, Ahlquist şi colab.26 au recunoscut că receptorii adrenergici pot fi subdivizaţi în două clase majore, a-AR şi Ş-AR, ambele fiind locuri de legare pentru

catecolaminele endogene: epinefrina şi norepinefrina. La rândul său, fiecare dintre aceste clase largi este subdivizată în continuare într-un număr de subtipuri de receptori diferite codificate de produse genetice distincte. Pe baza lucrărilor inovatoare ale lui Khorana şi colab.27, lucrările ulterioare ale lui Lefkowitz şi colab.28-30 au descris clonarea moleculară a unui număr de receptori cuplati cu proteina G, inclusiv a- şi Ş-AR. Mai mult decât orice progres anterior, aceste cunoştinţe au permis analiza biologiei receptorilor adrenergici în detaliu deosebit şi a permis o apreciere a adevăratei complexităţi a semnalizării receptorilor adrenergici, inclusiv definirea unei multitudini de motive de reglare a genelor şi recunoaşterea complexelor de semnalizare multiproteice foarte organizate.

Relevant pentru inima umană, există două subclase majore de a-AR: a1 şi a2. a1-AR, dintre care există mai multe subtipuri,31 sunt cuplate la familia Gq/G11 de proteine G. Calea Gq este legată de stimularea fosfolipazei C (PL-C) care promovează turnover-ul fosfoinozitidului (PIP2). Cei doi produşi primari ai acestei reacţii sunt inozitol trifosfat (IP3), care stimulează eliberarea intracelulară.

calciu şi diacilglicerol (DAG), care stimulează activitatea protein kinazei C (PKC). Creşterile calciului intracelular şi fosforilarea mediată de PKC a proteinelor ţintă activează atât căile de semnalizare, cât şi modelele de exprimare a genelor care, în funcţie de subtipul PKC, au ca rezultat un fenotip miocardic hipertrofic şi vasoconstricţie. şi receptorii endotelinei-1. Fiecare dintre aceste căi ale receptorilor reprezintă ţinte farmacologice esenţiale pentru managementul insuficienţei cardiace şi/sau precursorilor săi, cum ar fi hipertensiunea sistemică sau pulmonară.

Spre deosebire de a1-AR, a2-AR sunt în general consideraţi a fi receptori neuronali presinaptici sau prejoncţionali inhibitori care funcţionează pentru a suprima eliberarea de NE. Importanţa potenţială a acestei funcţii în situaţia insuficienţei cardiace a fost contextualizată de Small şi colab.33, unde un polimorfism natural „pierderea funcţiei" al a2c-AR, atunci când este prezent în combinaţie cu un polimorfism „câştig-of-funcţie" al P1-AR, produce un risc semnificativ crescut de insuficienţă cardiacă la anumite populaţii. Acestea şi alte polimorfisme P-AR şi relevanţa lor pentru insuficienţa cardiacă cronică sunt discutate mai detaliat mai târziu.

**P-AR-urile sunt, de asemenea, subdivizate, cu trei subtipuri distincte de receptor — P1-, P2- şi P3-AR — fiind descrise mai întâi prin răspunsul farmacologic34-35 şi apoi prin clonarea moleculară.28-29-30 P3-AR-urile sunt în general asociate cu reglarea ratei metabolice şi, într-o măsură mult mai mică, cu modificări ale contractilităţii cardiace. În contrast distinct, P1- şi P2-AR au o semnificaţie funcţională clară pentru performanţa miocardică şi ambele sunt exprimate într-o abundenţă semnificativă în inima umană.37-39 Diferenţele biochimice şi farmacologice dintre aceşti doi receptori au fost investigate pe larg. Farmacologic, P1- şi P2-AR, care răspund la fel de bine la izoproterenolul agonist complet, se disting în primul rând prin afinitatea lor pentru NE (P1-AR are o afinitate de zece până la treizeci de ori mai mare decât P2-AR)35,40 şi, mai clar, prin afinitatea relativă a antagoniştilor receptori foarte selectivi. În contextul insuficienţei cardiace, cei mai relevanţi din punct de vedere**

**clinic compuşi care disting aceşti receptori sunt antagoniştii selectivi ai P1-AR, metoprololul şi bisoprololul. Diferenţele suplimentare funcţionale şi biochimice în semnalizarea P1- şi P2-AR sunt discutate în detaliu mai târziu.**

TRANSDUCȚIA SEMNALULUI Ş-AR ALTERAT

ÎN INIMA DEFUSĂ

Reglarea în jos şi desensibilizarea semnalizării receptorului P-AR sunt factori majori care contribuie la disfuncţia contractilă a inimii umane defectuoase.38 Ca răspuns la activarea adrenergică crescută, s-a demonstrat că apar modificări ale expresiei genelor şi/sau activităţii catalitice la un număr de niveluri, inclusiv cel al P1- şi p2-AR în sine,37-38-37-38-41. enzima, adenilil ciclaza44 şi enzima de reglare, kinaza receptorului P-adrenergic (P-ARK1, cunoscută şi sub numele de GRK2).45 În inima umană nedefectuoasă, nebătrânită, p1-AR reprezintă aproximativ 70% până la 80% din toate p-AR. Cu toate acestea, la persoanele cu insuficienţă cardiacă, P1-AR este reglat în mod selectiv, rezultând un raport de aproximativ 00:40 de p1- la p2-AR. (dobutamina) necesar pentru a evoca un răspuns stimulator.47 Aceste efecte se datorează reglării în jos a P1-AR dar mai general desensibilizării receptorilor secundare fosforilării ambelor subtipuri de receptori de către kinaze specifice (Figura 10-4). Cele mai relevanţi dintre aceste kinaze sunt membrii familiei GRK, în special GRK2 (P-ARK1), care fosforilează ambele subtipuri de receptori într-o manieră dependentă de ocuparea agonistului,48 şi GRK5,49 o kinază de importanţă considerabilă care leagă P1-AR de transactivarea receptorului factorului de creştere epidermal (EGFR) şi efectele cardioprotectoare şi P-AR051 pot fi, de asemenea, P-AR0. desensibilizat de alte kinaze inclusiv PKA şi PKC.52

receptor p-adrenergic

proteina G

Fosfodiesteraza

**FIGURA 10-3 Rolul cheie al protein kinazei A în răspunsul P-adrenergic. Efectele intracelulare majore ale catecolaminelor P-agoniste sunt prin formarea de AMP ciclic, care creşte activitatea proteinei kinazei A (PKA) dependentă de cAMP. Acesta din urmă îşi realizează locul optim intracelular prin localizarea la proteina de schelă, A-Kinase Anchoring Protein (AKAP), după care PKA fosforilează diferite proteine care se ocupă de contracţie şi relaxare. SR, reticul sarcoplasmatic; PL, fosfolamban; RyR, receptor de rianodină. (De la Opie LH. Heart physiology, from cell to circulation, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins. Figura drept de autor LH Opie,**

**2004; şi Opie LH. Mechanisms of cardiac contractction and relaxation. În Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al, editors. Heart disease, Braunwald, 2004). Elsevier.)**

> Secunde

> Minute

*(7) Creştere (neadaptată)*

> Ore

degradare

3j Sechestrare

p-arrestin tirozin kinaze

(2) Fosforilarea şi decuplarea

**FIGURA 10-4 Mecanisme de desensibilizare şi internalizare a receptorului Ş-adrenergic. Reţineţi legăturile dintre complexul receptor interiorizat cu stimularea creşterii prin kinaza proteinei activate de mitogen (MAP). Ş-ARK, GRK2, Ş-agonist receptor kinaza sau G-coupled receptor kinaza; PKA, protein kinase A. (Modificat de la Hein L, Kobilka BK. Receptori adrenergici. De la structurile moleculare la funcţia in vivo. Trends Cardiovasc Med 1 997;7:1 37-1 45; şi Opie LH. Mecanisme de contracţie şi relaxare cardiacă. În Libby P, Bonow RO, Mann editors heart disease, et al, Mann'DL Braun, et al. Philadelphia, 2008, Elsevier.)**

Ş-ARK/GRK2
PKA

B-arrestină

MAP kinaza



**Activarea sistemului nervos adrenergic în insuficienţa cardiacă**

Consecinţa majoră a scăderii şi desensibilizării Ş-AR este că, pentru un anumit nivel de activare adrenergică, se produce mai puţin AMPc al mesagerului secund. Scăderea formării de cAMP, la rândul său, duce la diminuarea activării PKA. Cu toate acestea, scăderea activităţii PKA nu se traduce neapărat prin scăderea fosforilării tuturor substraturilor presupuse de PKA din inima defectuoasă. Două dintre ţintele mai demne de remarcat sunt (a) receptorul cardiac de rianodină (RyR), un canal de eliberare a calciului localizat în reticulul sarcoplasmatic (SR); şi ţinta eliberării calciului indusă de calciu iniţiată de canalele de calciu de tip L şi b) fosfolamban (PLB), un mic regulator negativ pentapeptidic al pompei de Ca++ dependentă de ATP din reticulul sarcoplasmatic (SR), SERCA2. Legat de discuţia anterioară, deşi activitatea PKA este scăzută în insuficienţa cardiacă, RyR2 cardiace s-au dovedit a fi hiperfosforilaţi.53 „Starea" netă de fosforilare a RyR şi PLB şi, prin urmare, activităţile lor, se datorează echilibrului dintre activităţile kinazei şi fosfatazei şi altor constituenţi ai microdomeniilor lor intracelulare respective, cum ar fi fosfodiestera. În mod specific, există dovezi pentru reglarea în jos a fosfatazelor (PP1 şi PP2A) asociate cu RyR2 şi modificări ale activităţii PKA.53-55 Alternativ, studii recente au arătat că RyR2 poate fi fosforilat de CaMKII,50-58 o activitate care este de fapt crescută în inima în deficienţă. În mod similar, şi poate în mod contraintuitiv, fosforilarea PLB mediată de PKA pare să fie neschimbată în CHF.25 Cu toate acestea, fosforilarea PLB pare să fie scăzută în inima defectă, probabil din cauza activării fosfatazei, PP1,59 care într-o reglementare complexă este reglată de proteina I, paradigma inhibitoare a abundenţei PPI-1, proteina I, PPI-1 fosfatază, ea însăşi. scăderea în insuficienţă cardiacă.00-02 Fosforilarea redusă a fosfolambanului are ca rezultat o inhibare mai mare a SERCA II, rezultând o capacitate

afectată a inimii de a se relaxa.03 În schimb, hiperfosforilarea RyR duce la funcţionarea defectuoasă a canalului în timpul cuplării excitaţie-contracţie (vezi capitolul 3).

Dovezi substanţiale din sistemele model indică diferenţe semnificative între Ş1- şi Ş2-AR şi capacitatea lor de a stimula apoptoza în cardiomiocite7-05 cu stimularea căii Ş1-, dar nu şi a căii Ş2-AR, ceea ce duce la o rată crescută de apoptoză a cardiomiocitelor. căile de semnalizare antiapoptotică care fac Ş2-AR pro-apoptotic.00 Chesley şi colab.07 au furnizat dovezi pentru a susţine presupunerea că efectele antiapoptotice ale Ş2-AR sunt mediate parţial de stimularea căilor PI3K şi Akt-PKD.

Pe lângă mecanismele descrise anterior, efectul proapoptotic al căii Ş1-AR se poate datora şi activităţii crescute a CaMKII. Zhu et al08 au arătat că stimularea Ş1-AR are ca rezultat apoptoza miocitelor care este independentă de activarea PKA, dar dependentă de activarea CaMKII, sugerând că stimularea Ş1-AR poate duce selectiv la activarea CaM-KII independent de efectele asupra PKA. Aceste studii demonstrează că inhibarea CaMKII, fosforilarea canalului de calciu de tip L sau tamponarea Ca2+ intracelular are ca rezultat o atenuare a apoptozei mediate de Ş1-AR; invers, supraexprimarea CaMKIISc induce apoptoza. Mai recent, Yoo şi colab.22, folosind şoareci transgenici cu knockout-uri ale subtipurilor Ş-AR, au demonstrat în mod convingător că creşterile postinfarct, mediate de izoproterenol ale semnalizării CaMKII şi apoptozei sunt dependente numai de Ş1-AR.

Pe lângă mediarea efectelor apoptotice ale miocitelor cardiace, semnalizarea excesivă a Ş1-AR activează şi programul genelor fetale.21-24 Modificarea expresiei izoformei lanţului greu al miozinei (vezi capitolul 2) pentru a favoriza activitatea mai scăzută a ATPazei, lentă.

contractarea P-izoformei ar fi de aşteptat să scadă funcţia contractilă, la fel ca şi downregularea în SERCA II, o altă genă adultă care este considerată parte a programului adult-fetal. Deşi cascadele de semnalizare responsabile pentru această activare sunt complexe, CaMKII pare să joace un rol proeminent21, iar expresia alterată a aşa-numitelor gene fetale şi adulte este mediată de stimularea P1- şi nu de P2-AR. semnalizarea prin CaMKII poate fi menţinută sau chiar îmbunătăţită.

BAZA MOLECULARĂ A SEMNALIZĂRII RECEPTORULUI ADRENERGIC

Canonic, P1- şi P2-AR se cuplează cu proteinele G stimulatoare, Gs, care sunt compuse din două subunităţi, o subunitate a şi o subunitate Py-heterodimerică (Figura 10-5). Atât subunităţile a cât şi Py sunt competente să semnaleze în mod independent. Gazul este un membru al clasei mult mai mari de subunităţi a proteinei G, dintre care există aproximativ 20 de subtipuri. Eterogenitatea lor este o bază centrală a specificităţii pentru semnalizarea receptorului cuplat cu proteina G, un subiect revizuit în detaliu în altă parte.71 Straturi suplimentare de diversitate de semnalizare sunt oferite de permutările combinatorii ale diferitelor subunităţi Py-heterodimerice (5 subtipuri p şi 11 subtipuri y) cu subunităţile a.

Ca urmare a stimulării agoniste, subunităţile proteinei G a şi Py se disociază de cea liberă ca subunitate acţionând pentru a stimula adenilil ciclazele (AC), pentru care există mai multe izoforme.72 În ţesuturile cardiace, cele mai abundente izoforme sunt AC V şi VI, activităţile

fiecăreia fiind inhibate prin feedback de creşterea calciului citosolic. Stimularea adenilil-ciclazei creşte producţia de cAMP, care, la rândul său, se leagă de subunităţile de reglare ale heterotetramerului PKA. Legarea determină disocierea subunităţilor reglatoare şi catalitice ale PKA, subunităţile catalitice procedând la fosforilarea reziduurilor consens de serină (S) şi treonină (T) pe un spectru larg de proteine ţintă intracelulare.

Într-un număr de ţesuturi, inclusiv cardiace, PKA şi ţintele sale sunt în strânsă apropiere datorită proteinelor de ancorare a kinazei A sau AKAP.73 A fost descrisă o asociere între P2-AR şi AKAP79. şi/sau alte proteine de ancorare ar sprijini construirea conceptului de „microdomeniu" al semnalizării specifice subtipului receptorului, discutat mai detaliat mai târziu.

Prin calea tradiţională Gaz/adenilil ciclază, stimularea P-AR are ca rezultat fosforilarea de către PKA a unui număr de proteine, inclusiv canalele de calciu de tip L75 şi PLB, modulatorul primar al pompei de calciu dependente de ATP asociate cu SR, SERCA II şi proteinele modulatoare asociate cu reglarea aparatului contractil I (de exemplu, TnI). Mai direct, totuşi, PKA fosforilează P-AR77 şi alţi receptori cuplaţi cu proteina G, rezultând decuplarea parţială şi desensibilizarea receptorilor la stimularea agonistă suplimentară. Modificările stării de fosforilare ale canalelor de calciu de tip L şi PLB au ca rezultat în mod uniform [Ca++]i şi rate crescute ale contractilităţii şi relaxării miocardice. Cu toate acestea, creşterile calciului intracelular au o serie de alte efecte dincolo de contractilitatea îmbunătăţită, inclusiv activarea enzimelor sensibile la calciu (de exemplu, Ca++/calmodulină şi calcineurin [fosfataza PP2B]).78 La un nivel mai global, modificările [Ca++]i pot duce la modificări profunde ale modelelor de expresie genetică.

Diverse studii sugerează că CaMKII poate fi implicat în multe dintre efectele dăunătoare ale stimulării cronice P1-AR. În sprijinul acestui punct de vedere, a fost dezvoltat un model de şoarece transgenic al inhibării CaMKII.79 Aceşti şoareci exprimă un efect inhibitor.

— Gai + Py

**\ X**

,\ p38 I

*- Anti-apoptoză

Ras/Raf

f FGP

FIGURA 10-5 Căi de transducţie a semnalului stimulate de P-AR. Canonic, atât P1- cât şi P2-AR semnalează prin intermediul proteinei G stimulatoare, Gaz, pentru a stimula activitatea adenililciclazei (AC), crescând producţia de cAMP şi activând PKA. Ţintele din aval ale PKA includ canalele de Ca++ de tip L, proteinele contractile (de exemplu, TnI) şi regulatorul absorbţiei de calciu din reticulul sarcoplasmatic, fosfolamban (PLB). [Ca++]i crescut are ca rezultat contractilitate crescută şi, dacă este persistentă, apoptoză. P1-AR activează cel

puţin alte două căi: CaMKII şi receptorul factorului de creştere epidermic (EGFR). Activitatea crescută a CaMKII are ca rezultat creşterea activităţii [Ca++]i şi calcineurin fosfatază, care activează factorii de transcripţie pro-hipertrofici determinând reexprimarea programului genelor fetale (FGP); de asemenea, accelerează rata apoptozei miocitelor. În schimb, stimularea mediată de P1-AR a EGFR este o cale cardioprotectoare, antiapoptotică. P2-AR se poate cupla, de asemenea, la proteina G inhibitoare, Gi, rezultând o inhibare directă a activităţii AC şi activarea MAPK-urilor pro-hipertrofice şi a căilor antiapoptotice. (Adaptat cu permisiunea de la Port JD, Bristow MR. Altered P-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. J Mol Cell Cardiol 2001;33:887-905.)

peptidă ţintită către o regiune conservată a domeniului reglator CaMKII. Şoarecii care exprimă peptida inhibitoare sunt rezistenţi la modificări patologice legate de stimularea P-AR şi nu prezintă scăderi ale scurtării fracţionate, creşteri ale greutăţii inimii/corpului sau scăderi ale diametrului intern ventricularului stâng (LV). Mai mult, rezultatele din experimentele cu o singură celulă şi modelele in vivo indică faptul că CaMKII poate servi ca o moleculă de semnalizare pro-aritmică.80 Aceste rezultate sugerează că efectele patologice ale stimulării P1-AR sunt mediate de CaMKII şi nu de PKA.

De ceva timp, se ştie că P1- şi P2-AR diferă în ceea ce priveşte eficacitatea cuplării la adenilil ciclază şi la producţia de AMPc, subtipul P2-AR fiind cuplat mai eficient la producerea de AMPc decât P1-AR. P2-AR produce mai mult cAMP per unitate de stimul nu se corelează cu un potenţial inotrop mai mare pentru P2-AR. În general, aceste date favorizează un argument că există o compartimentare intracelulară distinctă a pool-urilor de AMPc produse de P-AR,82 cu existenţa unor microdomenii discrete cu concentraţie mare de AMPc în cardiomiocite. Mai exact, în cardiomiocitele neonatale, concentraţii mari de AMPc se găsesc în apropierea tubilor T şi a SR joncţională. Se argumentează, de asemenea, că difuzarea cAMP în afara acestor microdomenii este rapid redusă de acţiunea fosfodiesterazelor. Sprijin pentru această noţiune este constatarea că pare să existe o coordonare strânsă între recrutarea de fosfodiesteraze stimulată de agonist la P2-AR, un proces facilitat de interacţiunea cu P-arrestinele şi atenuarea semnalizării. Datele recente indică faptul că semnalizarea şi arhitectura diferenţială a P1- şi P2-AR par a fi definite parţial printr-o asociere diferenţială cu fosfodiesteraze.

(PDE)83, cu activitate PDE4 care vizează de preferinţă AMPc produs de p1-AR, în timp ce AMPc produs de p2-AR este ţintit de mai multe subtipuri de PDE.84 Poate contraintuitiv faţă de răspunsurile extrem de localizate ale p-AR dictate de proteinele schelete, este studiul recent realizat de Nikolaev, care a demonstrat că creşterea transgenicului mie în medii izoprotectoare. AMPc în ţesuturile cardiace duce la semnale AMPc „de întindere" pentru p1-AR, în timp ce AMPc generat de p2-AR pare să rămână limitat local.

Devine din ce în ce mai clar că atât căile p1-AR, cât şi căile p2-AR se cuplează cu căile de semnalizare dincolo de calea „tradiţională" Gaz/adenilil ciclază.85 Poate că cel mai bun exemplu al acestei diversităţi de semnalizare este constatarea că p2-AR poate interacţiona

cu proteina G inhibitoare, Gai. Acest lucru este de interes în stabilirea CHF din două motive. După cum s-a descris mai devreme, concentraţiile crescute de NE circulante au ca rezultat activarea cronică a p-AR. Acest lucru, la rândul său, are ca rezultat creşterea activităţii p-ARK şi o stare crescută de fosforilare a p-AR, rezultând în cele din urmă decuplarea receptorului de calea de semnalizare a gazului stimulator. Această formă fosforilată a p2-AR este cea care are o tendinţă crescută de a se cupla la calea inhibitoare Gai86 şi la efectorii săi din aval, inclusiv inhibarea AC şi activarea MAPK-urilor. Amplificarea acestui efect este constatarea că abundenţa proteinelor Gai este semnificativ crescută în inima umană în deficienţă.87 Astfel, starea crescută de fosforilare a p2-AR şi abundenţa crescută a proteinei Gai facilitează ambele trafic crescut de semnalizare p2-AR prin căile asociate cu Gai. Ramificaţiile acestui lucru sunt potenţial semnificative, în special în ceea ce priveşte efectele protectoare, antiapoptotice şi efectele de reglare a creşterii miocardice.

P1-AR, deşi se crede în prezent a fi mai puţin promiscuu decât p2-AR în capacitatea sa de a se cupla la alte căi decât la gaz, prezintă totuşi semnalizare prin căi suplimentare, în special calea CaMKII. Cel puţin parţial, această cuplare extra-gaz, la fel ca cea a p2-AR, pare a fi facilitată de specificitatea domeniului carboxi-terminal PDZ (PSD-95/Dlg/ZO-1) al peptidei receptorului, care conduce interacţiunea cu proteinele care conţin motive specifice de recunoaştere PDZ. Hall şi Lefkowitz au publicat o revizuire excelentă a subiectului general al reglării semnalizării p-AR prin intermediul proteinelor de schelă.88 Exemple de proteine care interacţionează p1-AR sunt PSD-95, MAGI-2, endofilinele (SH3p4/p8/p13) şi CNrasGEF, toate care par să aibă roluri unice în aval. Asocierea p1-AR cu PSD-95, care este o proteină asociată neuronilor, plasează distinct p1-AR în apropierea sinapsei89, o locaţie poate chiar determinată de inervaţia simpatică. Aici, PSD-95 pare să inhibe internalizarea p1-AR,90 un efect care este modulat de kinaza GRK5. Dimpotrivă, interacţiunea p1-AR cu endofiline pare să moduleze negativ cuplarea gazelor şi să promoveze internalizarea p1-AR.91 Recent, o imagine mai detaliată a schelei p1-AR SAP97-AKAP79 la PSD-95/DLG/ZO1 s-a dovedit a fi necesară atât pentru PKA-AR, cât şi pentru reciclarea receptorului p167. în contrast cu constatările care descriu asocierea p1-AR cu CNrasGEF (PDZ-GEF1), o moleculă efectoră care activează Ras şi, prin urmare, căile de creştere. În acest caz, mecanismul de activare a Ras este mai degrabă unic, având în vedere că pare să fie mai degrabă prin gaz decât prin calea de semnalizare GPy bine documentată (vezi Figura 10-3).

Dovezi suplimentare pentru importanţa interacţiunilor mediate de PDZ au fost descrise de Xiang şi colab.92 În mod specific, mutaţia motivului PDZ prin întreruperea capătului carboxi-terminal face p1-AR semnificativ mai sensibil la reglarea în jos a suprafeţei celulare mediată de agonist. În plus, această ştergere a aminoacizilor C-terminali face p1-AR mai asemănător p2-AR prin faptul că devine capabil să interacţioneze cu Gi. Astfel, chiar dacă p1-AR90 şi p2-AR93 conţin ambele motive PDZ, proteinele care interacţionează pe care fiecare cuplu prin intermediul acestor motive sunt unice şi sunt o bază importantă a diferitelor proprietăţi de reglare şi semnalizare. Pentru a extinde acest concept, s-a demonstrat că p2-AR modulează semnalizarea independent de interacţiunile sale cu proteinele G. De exemplu, p2-AR pare să se cupleze cu cel puţin alte trei căi: (1) NHERF, care, la rândul său, reglează funcţia schimbătorului Na+/H+; (2) la o interacţiune non-

dependentă de PKA cu canalele de calciu de tip L20-85; şi (3) calea fosfatidilinozitol 3'-kinazei (PI3K), o cale asociată cu inhibarea apoptozei94 şi cu calea PI3K-PTEN, care este relevantă atât pentru reglarea contractilităţii miocardice, cât şi a dimensiunii şi formei celulei.95

După cum sa menţionat anterior, stimularea p-AR are ca rezultat disocierea proteinei G stimulatoare, Gs, în subunităţi a şi Py, fiecare dintre acestea fiind entităţi de semnalizare. O funcţie majoră a heterodimerului Py este de a recruta p-ARK în apropierea receptorului. În virtutea lipidelor modificate (izoprenilării) a subunităţii y, care promovează localizarea subunităţii Py la membrana sarcolemală, heterodimerul este în măsură să orchestreze colocalizarea p-AR cu P-ARK. Interacţiunea proteină/proteină a subunităţii Py cu pARK are loc prin intermediul unui domeniu de omologie pleckstrin (PH).96 În acest fel, fosforilarea p-ARK mediată de P-ARK dependentă de agonist este modul dominant de desensibilizare p-AR48. Ţintele în aval ale semnalizării includ subseturi de adenilil ciclaze, canale PI3K, K+ şi căi Ras/Raf/MEK/MAPK (vezi Figura 10-3).

Recent, o atenţie semnificativă a fost acordată specificului localizării p-AR şi traficului de receptori. A fost descrisă ţintirea diferenţială a subtipurilor p-AR către compartimente intracelulare specifice.97 De remarcat este colocalizarea caveolară aparentă a p2-AR-urilor cu proteina inhibitoare, Gai, şi cu subunităţile PKA şi cu GRK2. Ceea ce devine acum clar este că localizarea p2-AR în compartimentul caveolar este o componentă esenţială a capacităţilor sale de semnalizare.98 În schimb, p1-AR şi o serie de alte proteine, inclusiv Gas, şi ACs V şi VI, nu sunt asociate în mod specific cu caveolea; în schimb, aceste proteine au o distribuţie mai generalizată.

Deşi nu există nicio îndoială că stimularea constitutivă a p1-AR poate provoca leziuni miocardice semnificative, un concept important şi nou emergent al semnalizării p-AR este acela al conexiunii dintre semnalizarea p1-AR cu efectele cardioprotectoare ale căii receptorului factorului de creştere epidermic (EGFR). Lucrările de la Rockman şi colab.50-51-99 au arătat că fosforilarea p1-AR mediată de GRK5/6 vizează asocierea p-arrestinei cu receptorul, care, pe lângă activarea MAP kinazelor, facilitează activarea metaloproteinazelor matriceale, provocând eliberarea de EGF legat de heparină care activează apoi EGFR. Activarea EGFR duce la activarea Ras/Raf/ERK/Akt şi la efecte antiapoptotice, cardioprotectoare ulterioare (vezi Figura 10-5).

REGLEMENTAREA EXPRESEI GENEI Ş-AR

Genele care codifică p-AR sunt reglementate practic la fiecare nivel, inclusiv reglarea transcripţională şi posttranscripţională, precum şi reglarea translaţională şi posttranslaţională. La fel ca protooncogene şi citokine, p-AR-urile pot afecta profund o serie de funcţii celulare care afectează viabilitatea celulară, astfel încât necesitatea unor mecanisme de reglare stringente, rapide şi redundante. Expresia p-AR, atât la nivelul ARNm, cât şi al proteinei, este rezultatul unui număr de procese reglate independent.

La nivelul reglării transcripţionale, atât elementele de reglare transcripţională pozitive, cât şi negative există în regiunile 5'-netraduse (UTR) ale p-AR. Model de cultură celulară

sistemele au furnizat dovezi semnificative cu privire la efectele unui număr de căi de reglare transcripţională, începând cu cea mai evidentă, cea a efectelor directe ale stimulării P-AR. Creşterile AMPc pot duce la o reglare ascendentă tranzitorie a ARNm P-AR printr-un efect transcripţional mediat de elementul care răspunde la cAMP (CRE). Cu toate acestea, este recunoscut că în insuficienţa cardiacă, cel puţin pentru P1-AR, ARNm şi proteina sunt fără echivoc reglate în jos.41 Prin urmare, este puţin probabil ca efectele de reglare ascendentă mediate de CRE să fie importante în situaţia cronică. În schimb, genele P-AR au potenţialul de a fi reglate negativ de supresorul transcripţional, ICER (represorul timpuriu al cAMP inductibil). Dovezi recente indică un rol pentru ICER într-o buclă de feedback patofiziologic, cu reglarea în sus care determină o reglare în jos persistentă a PDE3A, o constatare asociată cu creşterea apoptozei cardiomiocitelor mediate de izoproterenol.100

În contextul cardiac, o serie de alţi regulatori transcripţionali ai genelor P-AR sunt de asemenea cunoscuţi a fi importanţi. În special, reglarea transcripţională a genelor P-AR de către elementele care răspund la glucocorticoizi şi hormoni tiroidieni poate avea efecte semnificative prin elementele lor de legare la ADN consensuală (de exemplu, GRE şi TRE). hormonul tiroidian a fost asociat uniform cu reglarea în sus a expresiei P-AR.102

În prezent, este bine recunoscut faptul că, la fel ca un număr de protooncogene, citokine şi o serie de alţi receptori cuplaţi cu proteina G, P-AR sunt supuse unei reglementări posttranscripţie la nivelul stabilităţii ARNm. Pentru P-AR exprimate în ţesuturile miocardice, relaţia dintre ARNm şi proteină pare a fi bine păstrată.104 Astfel, mecanismele care reglează abundenţa ARNm P-AR au un impact probabil asupra expresiei proteinei P-AR. În acest scop, motivele de acid nucleic cunoscute sub numele de elemente bogate în A+U (ARE), găsite în 3'UTR-urile mai multor P-AR-uri, sunt cunoscute a fi ţinta pentru un număr de proteine de legare a ARNm asociate cu modificări ale turnover-ului ARNm. Dovezile anterioare au confirmat o relaţie între stimularea mediată de agonist a P-AR, producţia de cAMP şi destabilizarea ARNm P-AR, rezultând ARNm redus şi, în cele din urmă, abundenţa proteinelor. s-a demonstrat că cifra de afaceri se leagă de ARE-urile P-AR. Acestea includ AUF1/hnRNP D, care este asociat cu un turnover crescut al ARNm107-108; HuR, care este asociat cu stabilizarea numeroaselor ARNm care conţin ARE109; KSRP, care creşte rotaţia de ARNm care conţin ARE, conduce diferenţierea celulelor musculare şi modulează semnalizarea Wnt/P-catenina şi PI3K/Akt110; şi tristetraprolina (TTP), care este asociată cu turnover-ul ARNm TNF-a.111 Modul în care fiecare dintre aceste proteine afectează în mod specific turnover-ul ARNm P-AR în ţesuturile miocardice rămâne de explorat. Cu toate acestea, având în vedere dovezile că ştergerea homozigotă a TTP la şoarecii transgenici are ca rezultat o reglare dramatică a TNF-a şi o cardiomiopatie ulterioară,112 există puţine îndoieli că aceste mecanisme sunt în joc.

## POTENŢIALUL MIOPATIC AL COMPONENTELOR INDIVIDUALE ALE CĂILOR RECEPTORULUI ADRENERGIC

Dezvoltarea și studiul modelelor animale transgenice a oferit o mulțime de informații cu privire la înțelegerea rolului semnalizării receptorilor adrenergici în ICC. Această secțiune va rezuma câteva dintre cele mai relevante constatări obținute de la modelele animale care conțin supraexpresie țintită către inimă sau ștergerea diferitelor componente ale căilor receptorilor adrenergici. Se discută impactul acestor modificări asupra dezvoltării sau prevenirii cardiomiopatiei.

Receptorii adrenergici

Ideea că există diferențe semnificative între semnalizarea P1- și P2-AR în inimă a fost întărită în ultimii ani de datele dintr-o serie de modele de șoareci transgenici. Una dintre observațiile inițiale cele mai notabile a fost că supraexprimarea fiecărui subtip de receptor poate duce la fenotipuri cardiace izbitor de diferite. După cum au raportat inițial de Milano și colab.113, supraexprimarea P2-AR de tip sălbatic la șoareci, la abundență relativ mare (de la ~50 până la 200 de ori), a fost asociată cu o activitate bazală AC crescută, contractilitate îmbunătățită și funcție LV crescută. Interesant, nicio patologie nu a fost evidentă la animalele cu vârsta de până la 4 luni. Într-un studiu pe termen mai lung, Liggett și colab.114 au raportat efecte comparabile ale creșterii P2-AR asupra miocardului (adică, funcție cardiacă îmbunătățită de la naștere); cu toate acestea, acest grup a notat, de asemenea, dependența de doză a genei liniare în ceea ce privește dezvoltarea cardiomiopatiei. Animalele care exprimă de peste 60 de ori concentrația de fond P-AR și-au menținut starea hiperdinamică mai mult de 1 an fără o creștere aparentă a mortalității. În schimb, supraexprimarea P2-AR la aproximativ 100 de ori a dus la creșterea progresivă a inimii, dezvoltarea insuficienței cardiace și moartea prematură care a avut loc la aproape 1 an. La aproximativ 350 de ori nivelul de expresie de tip sălbatic, P2-AR a produs o cardiomiopatie, ducând la moarte prematură la 50% dintre animale încă din săptămâna 25.114.

În comparație cu nivelurile neobișnuit de ridicate ale expresiei P2-AR necesare pentru a produce rezultate miopatice, supraexprimarea P1-AR de tip sălbatic la abundență relativ scăzută (de la douăzeci de ori până la patruzeci de ori) poate duce la o scădere semnificativă a contractilității și a funcției VS și la creșterea hipertrofiei și fibrozei, ducând la insuficiență miocardică progresivă și la moarte prematură. Supraexpresia P1-AR la aceste animale este înțeleasă doar parțial. Creșterea cronică a activității PKA este probabil să fie o componentă a patologiei asociate cu supraexpresia P1-AR, deoarece supraexprimarea subunității catalitice a PKA este, în sine, cardiomiopatică.117 Cu toate acestea, în inima care suferă, abundența AMPc și, prin urmare, activitatea PKA este în general scăzută. stă la baza patologia observată.

Studiile inițiale au raportat o creștere a funcției sistolice la animalele tinere care supraexprimă P1-AR, cu o scădere progresivă a funcției VS care apare odată cu vârsta.115,116 În mod interesant, aceasta pare să apară înaintea oricăror modificări structurale, cum ar fi fibroza, care nu devin evidente decât după cel puțin 4 luni, în funcție de nivelul de exprimare. În același studiu, s-a descoperit că mecanismul disfuncției contractile implică o manipulare afectată a Ca2+ în miocitele cardiace, caracterizată prin

prelungirea marcată a tranzitorilor intracelulari de Ca2+. Examinarea ulterioară a nivelurilor de expresie a diferitelor proteine reticulului sarcoplasmatic (SR) implicate în eliberarea şi absorbţia de Ca2+ a evidenţiat o creştere modestă a expresiei proteinei SERCA la animale la vârsta de 2 luni şi a fost detectată, de asemenea, fosforilarea crescută a fosfolambanului la Ser16, un situs de reglare critic. În mod colectiv, aceste rezultate indică faptul că manipularea afectată a Ca2+ este probabil un factor cauzal major în producerea disfuncţiei contractile precoce în supraexpresia P1-AR, aceste modificări survin înainte de apariţia fibrozei interstiţiale la şoareci sau a altor modificări structurale.

Este de remarcat faptul că supraexprimarea variantelor genetice ale P1-AR au fenotipuri diferite. După cum este descris mai târziu, varianta Arg389 cu câştig de funcţie a P1-AR a produs o patologie cardiacă mult mai marcată şi mai rapidă decât varianta Gly389.118

Au fost de asemenea descrise modele animale transgenice care supraexprimă alţi receptori adrenergici. S-a observat că supraexprimarea subtipurilor a1-AR de tip sălbatic provoacă creşteri ale contractilităţii cardiace119, cu efecte variabile ale hipertrofiei prezente într-un model a^-AR,120 dar nu şi într-un model a1a-AR.121 Cu toate acestea, supraexprimarea a1b-AR de tip sălbatic, atunci când este cuplată cu stimularea cronică a a1-AR de către fenil-AR, duce la un nivel sever de hipertrofiemie în conjuncţie cu hipertrofiemie. În mod similar, supraexprimarea unui mutant activ constitutiv al a1b-AR provoacă un fenotip uşor hipertrofic, cu dovezi de reglare în sus a genelor legate de hipertrofie şi a p-ARK1.113 Astfel, supraexprimarea fie a a1- sau p2-AR, mimând hiperfitrofitrofierergici general, mimează creşterea adrenergică. fenotip, dar nu neapărat fenotipul insuficienţei cardiace, evocat de concentraţii mari de catecolamine. Această concluzie este, desigur, dependentă de doză de genă.

Proteinele G şi Adenilil Ciclază

După cum s-a descris anterior, proteinele G implicate în semnalizarea adrenergică sunt mai multe, inclusiv Gs şi Gi, care modulează activitatea AC şi Gq, care este legată de activarea PLC. Similar cu cel observat cu p-AR, supraexprimarea fiecăreia dintre aceste componente de semnalizare din aval are ca rezultat o varietate de fenotipuri cardiace. Şoarecii transgenici care supraexprimă gaz de tip sălbatic au fost descrişi ca având o frecvenţă cardiacă crescută cronic, răspunsuri cronotrope şi inotrope îmbunătăţite la un agonist, densitate p-AR modificată şi o frecvenţă crescută a aritmiilor cardiace. De asemenea, hipertrofia miocitelor, apoptoza şi fibroza devin evidente odată cu vârsta, iar animalele mor prematur. În plus, există dovezi că supraexprimarea gazului este asociată cu o creştere a curenţilor de Ca2+ de tip L, un efect care pare a fi independent de activarea cAMP şi AC. Din aceste date, s-a sugerat că gazul poate regla direct activitatea canalelor de calciu de tip L. Interesant, la fel ca modelele transgenice de supraexpresie p-AR,118 modificările patofiziologice observate cu supraexprimarea gazului pot fi prevenite şi supravieţuirea îmbunătăţită prin tratamentul cu p-blocante.124.

Șoarecii transgenici care supraexprimă Gaq prezintă, de asemenea, un fenotip miopatic caracterizat prin hipertrofie marcată a miocitelor, expresie crescută a genelor asociate hipertrofiei și fibroză crescută, ducând în cele din urmă la scăderea contractilității miocardice. Șoarecii care supraexprimă Gaq prezintă o activitate AC scăzută ca răspuns la un agonist, care se datorează aparent cuplării funcționale afectate a p-AR-urilor la AC, deoarece densitatea p-AR este neschimbată în comparație cu nivelurile de expresie de tip sălbatic. În plus, stimularea p-AR a canalelor Ca2+ de tip L este scăzută în supraexpresoarele Gaq, iar nivelurile de expresie ale Gi sunt crescute, la fel ca și activitatea PKC. În acest model, inhibarea Gai a cauzat în mod neașteptat moarte subită, sugerând că modificarea expresiei Gai poate fi un mecanism compensator pentru a contracara alte semnalizări dăunătoare cauzate de calea Gq.

S-a raportat supraexprimarea țintită cardiacă a unui receptor modificat cuplat Gi.127. Șoarecii care conțin acest receptor modificat au prezentat întârzieri semnificative ale conducerii ventriculare, care pot fi atenuate prin tratamentul cu toxină pertussis, sugerând un mecanism puternic dependent de Gi. Mai mult, aceste animale au dezvoltat o cardiomiopatie dilatată pronunțată, ducând la moartea la vârsta de 15 săptămâni. Aceste rezultate au fost primele care au sugerat un potențial rol cauzal pentru

semnalizarea Gi crescută în dezvoltarea și progresia insuficienței cardiace 159,127 și se deosebește de ideea că calea Gi este pur și simplu protectoare, acționând pentru a anula efectele stimulatoare nocive ale căii de gaz. De fapt, s-a demonstrat că supraexpresia I a capătului carboxi-terminal al Gai (GiCT), o construcție peptidică care inhibă semnalizarea Gi, crește apoptoza asociată cu ischemie.128 CH 10

Spre deosebire de discuția anterioară, supraexprimarea componentelor mai distale ale căilor de semnalizare Gs, în special AC V sau VI, nu pare să provoace nicio formă de cardiomiopatie.129 Activitatea AC stimulată de agonist este mai mare în acest model, iar activitățile PKA bazale și stimulate sunt, de asemenea, crescute; cu toate acestea, aceste efecte se traduc printr-o funcție inotropă, lusitropică sau cronotropă moderat îmbunătățită. În plus, nu s-au observat sechele histopatologice pe termen lung sau modificări dăunătoare ale funcției cardiace cu supraexpresia AC.129 Pe baza acestui profil, sunt luate în considerare studiile de terapie genică care utilizează transferul de gene mediat de adenovirus al adenilil ciclazelor.

POLIMORFISME RECEPTORULUI ADENERGIC ÎN INSUFICIENTA CARDIACA

A devenit o paradigmă acceptată că polimorfismele multor gene, inclusiv o serie de componente ale căilor de semnalizare a receptorilor adrenergici și sistemul renină-angiotensină, pot influența semnificativ progresia bolii cardiovasculare și/sau răspunsul la agenții terapeutici individuali (vezi capitolul 42). În funcție de varianta genetică și de obiectivul evaluat, răspunsul variabil poate fi generalizat fie la o clasă de agenți (adică p-blocante) fie delimitat la un agent individual.

În lucrările inovatoare efectuate în mare parte de Liggett şi colab., s-a demonstrat că variantele polimorfe ale a- şi p-AR au efecte profunde nu numai asupra semnalizării receptorilor şi sensibilităţii la agenţi farmacologici, ci şi asupra rezultatelor clinice. Pentru informaţii mai detaliate despre acest subiect, au fost publicate mai multe prezentari generale ale polimorfismelor receptorilor adrenergici.130-132 Ca şi în cazul multor gene, au fost descrise o serie de haplotipuri.133-134 În plus, frecvenţele alelelor şi combinaţiile de haplotipuri complexe nu sunt uniforme la nivelul populaţiilor etnice şi geografice.130,133.

De o importanţă deosebită, au fost identificaţi doi loci polimorfi majori pentru gena p1-AR umană: variaţiile la nucleotidele 145 şi 1165 codifică fie o variantă de serină (Ser) sau glicină (Gly) poziţia 49 a aminoacidului, fie o variantă de Gly sau arginină (Arg) la poziţia de aminoacid 389. este varianta Ser49,135 chiar dacă cele două variante nu par să fie diferite în ceea ce priveşte capacitatea lor de a se cupla cu stimularea adenilil ciclazei şi producţia de cAMP. În contrast, varianta Arg389 a p1-AR este mult mai eficient cuplată la stimularea adenilil-ciclazei decât varianta Gly389.136 Din motive istorice, varianta Gly389 a fost considerată a fi alela „de tip sălbatic", deoarece a fost prima care a fost donată29; cu toate acestea, frecvenţa sa în populaţiile caucaziene şi afro-americane fiind de aproximativ 0,27 şi, respectiv, 0,42,132,137 stabileşte faptul că nu este cea mai comună alela.

Ca urmare a studiilor pe celule, studiile pe şoareci transgenici în care variantele receptorului p1-AR Arg389Gly au fost supraexprimate demonstrează în mod clar că Arg389 este semnificativ mai patologic.118 În plus, şoarecii Arg389 răspund mai mult la terapia p-blocante, o noţiune care se potriveşte cu o variantă de suprimare farmacologică mai mare a receptorului. grad.

În ultimii câţiva ani, o serie de studii clinice, aproape exclusiv retrospective, au încercat să coreleze rezultatul clinic 160 cu genotipul p1-AR 389Arg/Gly (vezi capitolul 42). Un exemplu de studiu care demonstrează eficacitatea diferenţială pentru carvedilol la pacienţii cu variante p1-AR 389Arg/Gly, obiectivul fiind creşterea fracţiei de ejecţie, a fost publicat recent de Chen şi colab.138 În schimb, Sehnert şi colab.139 nu au demonstrat recent nici un efect al p1-AR 389Arg/Gly pentru supravieţuirea clinică a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă fără transplant CH10. primind fie carvedilol, fie metoprolol. Cu toate acestea, Liggett şi colab. au demonstrat un efect al variantelor p1-AR 389Arg/Gly asupra mortalităţii şi asupra altor obiective pentru P-blocantul investigat, bucindolol.140 Astfel, pentru obiectivul final al mortalităţii, un efect variabil pentru polimorfismul p1-AR 389Arg/Gly poate fi dependent de agent. Este probabil corect să spunem că eterogenitatea rezultatului pentru acest şi alte polimorfisme se datorează unei combinaţii de variaţii în populaţii, inclusiv trăsături genetice complexe, factori de mediu, obiective variabile (de exemplu, EF% vs. mortalitate), cauza insuficienţei cardiace şi intenţia studiului (adică, progresia bolii vs. răspunsul la terapie).

Legat de progresia bolii, un studiu anterior realizat de Small şi colab.33 a investigat potenţialul sinergism între polimorfismele p1-AR şi a2c-AR şi a descoperit un risc crescut semnificativ de progresie la insuficienţă cardiacă, în special la subiecţii afro-americani, atunci când câştigul de funcţie (semnalizare crescută) alela Arg398 p1-AR este prezentă în

combinaţie cu inhibarea funcţiei de eliberare a prejudiciului. alela de deleţie a2c-AR.33 Ceea ce este de interes deosebit este că alela p1-AR Arg389 nu pare a fi un factor de risc în sine; cu toate acestea, prezenţa sa creşte considerabil riscul asociat cu alela de deleţie a2c-AR.

Au fost descrise, de asemenea, un număr de polimorfisme pentru p2-AR uman, dintre care cel mai bine caracterizat este prezenţa fie a treoninei (Thr) fie a izoleucinei (Ile) la poziţia aminoacizilor 164.141 Frecvenţa alelelor 164 Ile, alele minore este destul de scăzută (<5%) şi doar 5% din populaţie Thr/I este heterozigotă. În mod remarcabil, nu au fost identificaţi subiecţi homozigoţi Ile/Ile, posibil din cauza disfuncţiei miocardice asociate cu acest polimorfism cu pierdere a funcţiei. Similar cu varianta p1-AR Arg389, Thr164 P2-AR este mult mai eficient cuplată la activarea adenilil-ciclazei decât varianta Ile164. Prezenţa alelei Ile164 este asociată cu o capacitate redusă de efort şi o supravieţuire redusă fără transplant. Într-un sistem model de şoarece transgenic, supraexprimarea p2-AR Ile164 uman duce la afectarea funcţiei cardiace,142 o constatare care recapitulează observaţia că această alelă este asociată cu capacitatea redusă de efort şi supravieţuirea redusă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.143

După cum s-a descris anterior, unul dintre principalii regulatori ai semnalizării pAR sunt GRK-urile. Interesant este că o variantă Gln>Leu41 a GRK5 s-a dovedit a fi protectoare împotriva decesului sau transplantului asociat insuficienţei cardiace într-o populaţie afro-americană144 unde alela Leu este de aproximativ 20 de ori mai frecventă decât în populaţiile caucaziene. Autorii speculează că decuplarea crescută mediată de agonist a P-AR de către GRK5-Leu41 este, în esenţă, echivalentul „p-blocadei genetice."131-145.

S-ar părea o probabilitate mare ca, dincolo de ceea ce a fost deja descris146, alte variante polimorfe ale receptorilor adrenergici, alţi receptori cuplaţi cu proteina G şi orice număr de efectori din aval vor fi descrise în cele din urmă. O întrebare semnificativă care rămâne de abordat este dacă prezenţa polimorfismelor specifice, singure sau în combinaţie, sunt factori primari în predispoziţia la, sau în rata de progresie a insuficienţei cardiace.

REZUMAT

Mecanismele adrenergice sunt modificate semnificativ în insuficienţa cardiacă cronică, iar aceste modificări exercită efecte majore asupra istoriei naturale a acestui sindrom clinic. Anomaliile adrenergice pot fi clasificate în două grupe majore: cele care produc o creştere susţinută a impulsului adrenergic şi cele care provoacă defecte în transducţia semnalului P-AR. În cadrul fiecărei categorii există potenţialul de beneficiu şi rău, iar intervenţia terapeutică de succes presupune interferarea cu componentele dăunătoare fără a compromite aspectele benefice.

Ar trebui să fie clar din scopul acestei revizuiri că semnalizarea receptorilor adrenergici este mult mai complexă decât presupunerea noastră naivă că legarea catecolaminelor de receptori pur şi simplu creşte abundenţa mesagerilor secundi, cAMP şi Ca++, afectând astfel o creştere a contractilităţii miocardice şi a frecvenţei cardiace. Deşi importanţa acestor funcţii nu a fost diminuată, receptorii adrenergici sunt acum recunoscuţi a fi efectori

importanţi în orice număr de procese celulare importante pentru biologia cardiomiocitelor. Fără îndoială, diversitatea şi complexitatea acestor paradigme de semnalizare vor continua să se dezvolte. Se speră că o apreciere sporită a acestor procese şi recunoaşterea faptului că variaţia genetică este importantă atât pentru progresia bolii, cât şi pentru răspunsul terapeutic, vor duce la progrese în terapia insuficienţei cardiace.

REFERINȚE

Rundqvist, B., Elam, M., Bergmann-Sverrisdottir, Y., et al. (1997). Creşterea impulsului adrenergic cardiac precede activarea simpatică generalizată în insuficienţa cardiacă umană. Circulation, 95(1), 169-175.

Esler, M., Kaye, D., Lambert, G., şi colab. (1997). Sistemul nervos adrenergic în insuficienţa cardiacă. Am J Cardiol, 80(11A), 7L-14L.

Eichhorn, EJ şi Bristow, MR (1996). Terapia medicală poate îmbunătăţi proprietăţile biologice ale inimii cu defecţiuni cronice. O nouă eră în tratamentul insuficienţei cardiace. Circulation, 94(9), 2285-2296.

Mann, DL (1998). Mecanisme de bază ale progresiei bolii în inima în deficienţă: rolul impulsului adrenergic excesiv. Prog Cardiovasc Dis, 41 (Suppl. 1), 1-8.

Ziegler, K. (1905). Uber die Wirkung intravenoser adrenalin-injektion auf das Gefafssytem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Beitr Pathol Anat, 38, 229-254.

Mann, D., Kent, R., Parsons, B., şi colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85, 790-804.

Communal, C., Singh, K., Sawyer, DB, et al. (1999). Efectele opuse ale receptorilor adrenergici beta(1) şi beta(2) asupra apoptozei miocitelor cardiace: rolul unei proteine G sensibile la toxină pertussis. Circulation, 100(22), 2210-2212.

Swedberg, K., Viquerat, C., Rouleau, JL, et al. (1984). Comparaţia echilibrului miocardic al catecolaminelor în insuficienţa cardiacă congestivă cronică şi în angina pectorală fără insuficienţă. Am J Cardiol, 54, 783-786.

Cohn, JN, Levine, TB şi Olivari, MT (1984). Noradrenalina plasmatică ca ghid de prognostic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică. N Engl J Med, 311, 819-823.

Chidsey, CA, Braunwald, E., Morrow, AG, et al. (1963). Concentraţiile miocardice de norepinefrină la om: efectele rezerpinei şi ale insuficienţei cardiace congestive. N Engl J Med, 269, 653-659.

Hasking, GJ, Esler, MD, Jennings, GL şi colab. (1986). Revarsarea norepinefrinei în plasmă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: dovezi ale creşterii activităţii nervoase simpatice globale şi cardiorenale. Circulation, 73(4), 615-621.

Swedberg, K., Eneroth, P., Kjekshus, J., et al. (1990). Hormonii care reglează funcţia cardiovasculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă severă şi relaţia lor cu mortalitatea. Grupul de studiu CONSENSUS. Circulaţie, 82(5), 1730-1736.

CEL MAI BUN. (2001). Un studiu al beta-blocantului bucindolol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 344(22), 1659-1667.

CIBIS. (1994). Un studiu randomizat de beta-blocare în insuficienţa cardiacă. Studiul insuficienţei cardiace cu bisoprolol (CIBIS). anchetatorii şi comitetele CIBIS. Circulation, 90(4), 1765-1773.

CIBISII. (1999). Studiul II al bisoprololului insuficienţei cardiace (CIBIS-II): un studiu randomizat (vezi comentariile). Lancet, 353(9146), 9-13.

MERIT. (1999). Efectul metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă cronică: studiu randomizat de intervenţie cu metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF) (vezi comentariile). Lancet, 353(9169), 2001-2007.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Grupul de studiu al insuficienţei cardiace cu carvedilol din SUA. N Engl J Med, 334(21), 1349-1355.

Grupul de studiu COPERNICUS. (2001). Rezultatele primare ale COPERNICUS, un studiu de referinţă pivot (studiu prospectiv de supravieţuire cumulativ, randomizat, carvedilol). Cardiovasc JS Afr, 12(1), 57.

Swedberg, K., Bergh, CH, Dickstein, K., şi colab. (2000). Efectele moxonidinei, o nouă imidazolină, asupra norepinefrinei plasmatice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. anchetatorii moxonidinei. J Am Coll Cardiol, 35(2), 398-404.

Lader, AS, Xiao, YF, Ishikawa, Y., şi colab. (1998). Supraexpresia cardiacă a Gsalpha îmbunătăţeşte canalele de calciu de tip L printr-o cale independentă de adenilil ciclază. Proc Natl Acad Sci USA, 95(16), 9669-9674.

Sucharov, CC, Mariner, PD, Nunley, KR şi colab. (2006). O cale dependentă de receptorul beta1-adrenergic CaM kinaza II mediază inducerea genei fetale a miocitelor cardiace. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291(3), H1299-H1308.

Yoo, B., Lemaire, A., Mangmool, S., et al. (2009). Receptorii betal-adrenergici stimulează contractilitatea cardiacă şi activarea CaMKII in vivo şi sporesc disfuncţia cardiacă în urma infarctului miocardic. Am J Physiol Heart Circ Physiol, în presă.

Tan, FL, Moravec, CS, Li, J., et al. (2002). Amprenta expresiei genelor a insuficienţei cardiace umane. Proc Natl Acad Sci USA, 99(17), 11387-11392.

Lowes, BD, Gilbert, EM, Abraham, WT şi colab. (2002). Expresia genei miocardice în cardiomiopatia dilatată tratată cu agenţi beta-blocant. N Engl J Med, 346(18], 1357-1365.

Bohm, M., Reiger, B., Schwinger, RH, şi colab. (1994). Concentraţiile de AMPc, activitatea protein kinazei dependentă de AMPc şi fosfolamban în miocardul nedefectuos şi nedefectuos. Cardiovasc Res, 28(11), 1713-1719.

Ahlquist, R. (1948). Un studiu al receptorilor adrenotropi. Am J Physiol, 153, 586-600.

Dunn, R., McCoy, J., Simsek, M., şi colab. (1981). Gena bacteriorhodopsinei. Proc Natl Acad Sci USA, 78(11), 6744-6748.

Dixon, RA, Kobilka, BK, Strader, DJ şi colab. (1986). Clonarea genei şi ADNc pentru receptorul beta-adrenergic de mamifer şi omologie cu rodopsina. Nature, 321(6065), 75-79.

Frielle, T., Collins, S., Daniel, KW, et al. (1987). Clonarea cADN-ului pentru receptorul beta 1-adrenergic uman. Proc Natl Acad Sci USA, 84(22), 7920-7924.

Cotecchia, S., Schwinn, DA, Randall, RR, et al. (1988). Clonarea moleculară şi expresia ADNc-ului pentru receptorul alfa 1-adrenergic de hamster. Proc Natl Acad Sci USA, 85(19), 7159-7163.

Rohde, S., Sabri, A., Kamasamudran, R., et al. (2000). Subtipul alfa (1)-adrenoceptor şi dependenţa de izoforma proteinei kinazei C a acţiunilor norepinefrinei în cardiomiocite. J Mol Cell Cardiol, 32(7), 1193-1209.

Bowman, JC, Steinberg, SF, Jiang, T., şi colab. (1997). Exprimarea proteinei kinazei Cb în inimă provoacă hipertrofie la şoarecii adulţi şi moarte subită la nou-născuţi. J Clin Invest, 100, 2189-2195.

Mic, KM, Wagoner, LE, Levin, AM şi colab. (2002). Polimorfismele sinergice ale receptorilor (beta)1- şi (alfa)2c-adrenergici şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med, 347(15), 1135-1142.

Bristow, M., & Green, RD (1970). Un studiu cantitativ al receptorilor beta-adrenergici din atriile de iepure. Eur J Pharmacol, 12(1), 120-123.

Lands, AM, Arnold, A., McAuliff, P., et al. (1967). Diferenţierea sistemelor receptorilor activate de amine simpatomimetice. Nature, 214, 597-598.

Emorine, LJ, Marullo, S., Briend-Sutren, MM, et al. (1989). Caracterizarea moleculară a receptorului beta 3-adrenergic uman. Science, 245(4922), 1118-1121.

Bristol, MR (1984). Reglarea scăderii receptorilor beta-adrenergici miocardici în insuficienţa cardiacă. Int J Cardiol, 5(5), 648-652.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Umans, V., et al. (1986). Subpopulaţii de receptori beta 1 şi beta 2-adrenergici în miocardul ventricular uman nedefectuos şi nefuncţional: cuplarea ambelor

subtipuri de receptori la contracţia musculară şi reglarea selectivă a receptorilor beta 1 în insuficienţa cardiacă. Circ Res, 59(3), 297-309.

Bristow, MR, Hershberger, RE, Port, JD şi colab. (1989). Stimularea adenilat-ciclazei mediată de receptorii beta 1 şi beta 2-adrenergici în miocardul ventricular uman nedefectuos şi nefuncţional. Mol Pharmacol, 35(3), 295-303.

Bristow, MR, Feldman, AM, Adams, KF, Jr., şi colab. (2003). Beta-blocadă selectivă versus neselectivă pentru terapia insuficienţei cardiace: există lecţii de învăţat din studiul COMET? J Card Fail, 9(6), 444-453.

Bristow, M., Durham, C., Klien, J., şi colab. (1991). Reglarea în jos a receptorilor b-adrenergici şi a receptorului ARNm în celulele cardiace expuse cronic la norepinefrină. Clin Res, 39, 256A.

Bohm, M. şi Lohse, MJ (1994). Cuantificarea beta-adrenoceptorilor şi beta-adrenoceptor kinazei pe nivelurile de proteine şi ARNm în insuficienţa cardiacă. Eur Heart J, 15 (Suppl. D), 30-34.

Feldman, AM, Cates, AE, Veazey, WB şi colab. (1988). Creşterea substratului de toxină pertussis cu 40.000 de moli în greutate (proteina G) în inima umană defectuoasă. J Clin Invest, 82(1), 189-197.

Bristow, MR şi Feldman, AM (1992). Modificări ale sistemului receptor-G protein-adenilil ciclază în insuficienţa cardiacă de la diferite tipuri de boli ale muşchiului cardiac. Basic Res Cardiol, 87 (Suppl 1), 15-35.

Benovic, JL, Strasser RH, Caron, MG şi colab. (1986). Kinaza receptorului beta-adrenergic: identificarea unei noi proteine kinaze care fosforilează forma agonistă a receptorului. Proc Natl Acad Sci USA, 83(9), 2797-2801.

Bristow, MR, Hershberger, RE, Port, JD şi colab. (1990). Căile beta-adrenergice în miocardul ventricular uman care nu eşuează şi eşuează. Circulaţie, 82(Suppl 2), I12-I25.

Colucci, WS (1989). Observaţii privind administrarea intracoronară a milrinonei şi dobutaminei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 63(2), 17A-22A.

Pitcher, JA, Freedman, NJ şi Lefkowitz, RJ (1998). kinazele receptorilor cuplate cu proteina G. Annu Rev Biochem, 67, 653-692.

Hu, LA, Chen, W., Premont, RT, şi colab. (2002). Receptorul kinaza 5 cuplată cu proteina G reglează asocierea receptorului beta 1-adrenergic cu PSD-95. J Biol Chem, 277(2), 1607-1613.

Noma, T., Lemaire, A., Naga Prasad, SV, et al. (2007). Transactivarea receptorului beta1-adrenergic mediată de beta-arrestină a EGFR conferă cardioprotecţie. J Clin Invest, 117(9), 2445-2558.

Tilley, DG, Kim, IM, Patel, PA, et al. (2009). Beta-arrestina mediază interacţiunea receptorului beta1-adrenergic-receptor factor de creştere epidermic şi semnalizarea în aval. J Biol Chem, 284(30), 20375-20386.

Hausdorff, W., Caron, M., & Lefkowitz, R. (1990). Oprirea semnalului: desensibilizarea funcţiei receptorului b-adrenergic. FASEB J, 4, 2881-2889.

Marx, SO, Reiken, S., Hisamatsu, Y., et al. (2000). Fosforilarea PKA disociază FKBP12.6 de canalul de eliberare a calciului (receptorul de rianodină): reglare defectuoasă în inimile care suferă. Cell, 101(4), 365-376.

Marks, AR, Marx, SO şi Reiken, S. (2002). Reglarea receptorilor de rianodină prin complexe macromoleculare: un rol nou pentru fermoarele leucină/izoleucină. Trends Cardio- vasc Med, 12(4), 166-170.

Reiken, S., Gaburjakova, M., Guatimosim, S., et al. (2002). Protein kinaza O fosforilare a canalului cardiac de eliberare a calciului (receptorul de rianodină) în inimile normale şi în deficienţă. Rolul fosfatazelor şi răspunsul la izoproterenol. J Biol Chem, 278(1), 444-453.

Wehrens, XH, Lehnart, SE, Reiken, SR şi colab. (2004). Fosforilarea protein kinazei II dependentă de Ca2+/calmodulină reglează receptorul cardiac de rianodină. Circ Res, 94(6), e61-e70.

Yang, D., Zhu, WZ, Xiao, B., şi colab. (2007). Fosforilarea dependentă de Ca2+/calmodulin kinaza II a receptorilor de rianodină suprimă scânteile de Ca2+ şi undele de Ca2+ în miocitele cardiace. Circ Res, 100(3), 399-407.

Ling, H., Zhang, T., Pereira, L., şi colab. (2009). Cerinţa pentru kinaza II dependentă de Ca2+/calmodulină în tranziţia de la hipertrofia cardiacă indusă de supraîncărcare de presiune la insuficienţa cardiacă la şoareci. J Clin Invest, 119(5), 1230-1240.

Schwinger, RH, Munch, G., Bolck, B., şi colab. (1999). Sensibilitate redusă la Ca(2+) a SERCA 2a în miocardul uman eşuat din cauza fosforilării reduse a fosfolambanului serin-16. J Mol Cell Cardiol, 31(3), 479-491.

El-Armouche, A., Bednorz, A., Pamminger, T., et al. (2006). Rolul calcineurinei şi proteinei fosfatazei-2A în reglarea inhibitorului fosfatazei-1 în miocitele cardiace. Biochem Biophys Res Commun, 346(3), 700-706.

El-Armouche, A., Gocht, F., Jaeckel, E., et al. (2007). Stimularea beta-adrenergică pe termen lung duce la reglarea în jos a inhibitorului proteinei fosfatazei-1 în inimă. Eur J Heart Fail, 9(11), 1077-1080.

Nicolaou, P., Hajjar, RJ, & Kranias, EG (2009). Rolul inhibitorului proteinei fosfatazei-1-1 în fiziologia şi patofiziologia cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 47(3), 365-371.

Koss, KL şi Kranias, EG (1996). Fosfolamban: un regulator proeminent al contractilităţii miocardice. Circ Res, 79(6), 1059-1063.

Marks, AR (2001). Receptorii de rianodină/canale de eliberare de calciu în insuficienţa cardiacă şi moartea subită cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 33(4), 615-624.

Communal, C., Colucci, WS, Remondino, A., et al. (2002). Modularea reciprocă a protein kinazelor activate de mitogen şi a protein kinazei fosfatazei 1 şi 2 activate de mitogen în miocardul uman defect. J Card Fail, 8(2), 86-92.

Communal, C., Singh, K., & Colucci, W. (1998). Proteina Gi protejează miocitele ventriculare de şobolan adulţi, de apoptoza stimulată de receptorii b-adrenergici in vitro. Circulaţie, 98(17), I-742.

Chesley, A., Lundberg, MS, Asai, T., şi colab. (2000). Receptorul (beta)2-adrenergic furnizează un semnal antiapoptotic miocitelor cardiace prin cuplarea dependentă de gi la fosfatidilinozitol 3'-kinaza. Circ Res, 87(12), 1172-1179.

Zhu, WZ, Wang, SQ, Chakir, K., şi colab. (2003). Legătura stimulării (beta)1-adrenergice cu moartea apoptotică a celulelor cardiace prin activarea independentă de protein kinaza A a Ca2+/calmodulin kinazei II. J Clin Invest, 111(5), 617-625.

Kirchhefer, U., Schmitz, W., Scholz, H., şi colab. (1999). Activitatea protein kinazei dependente de cAMP şi a proteinei kinazei dependente de Ca 2+/calmodulină în inimile umane în deficienţă şi fără eşec. Cardiovasc Res, 42(1), 254-261.

Calalb, MB, McKinsey, TA, Newkirk, S., şi colab. (2009). Creşterea exportului nuclear dependent de fosforilare de histon deacetilaze de clasă II în inima umană defectuoasă. Clin Transl Sci, în presă.

Morris, AJ şi Malbon, CC (1999). Reglarea fiziologică a semnalizării legate de proteina G. Physiol Rev, 79(4), 1373-1430.

Defer, N., Best-Belpomme, M., & Hanoune, J. (2000). Specificitatea tisulară şi relevanţa fiziologică a diferitelor izoforme de adenilil ciclază. Am J Physiol, 279(3), F400-F416.

Colledge, M., & Scott, JD (1999). AKAP: de la structură la funcţie. Trends Cell Biol, 9(6), 216-221.

Fraser, ID, Cong, M., Kim, J., şi colab. (2000). Asamblarea unui complex de receptori adrenergici-proteina de ancorare a kinazei A-beta(2) facilitează fosforilarea receptorului şi semnalizarea. Curr Biol, 10(7), 409-412.

Gao, T., Yatani, A., Dell'Acqua, ML, et al. (1997). Reglarea dependentă de cAMP a canalelor cardiace de Ca2+ de tip L necesită ţintirea pe membrană a PKA şi fosforilarea subunităţilor canalului. Neuron, 19(1), 185-196.

Gardner, LA, Naren, AP şi Bahouth, SW (2007). Asamblarea unei schele protein kinazei dependente de SAP97-AKAP79-cAMP la motivul PSD-95/DLG/ZO1 de tip 1 al receptorului beta(1)-adrenergic uman generează un receptozom implicat în reciclarea receptorului şi conectarea în reţea. J Biol Chem, 282(7), 5085-5099.

Benovic, JL, Pike, LJ, Cerione, RA şi colab. (1985). Fosforilarea receptorului beta-adrenergic la mamifer de către protein kinază dependentă de AMP ciclic. Reglarea ratei de fosforilare şi defosforilare a receptorului prin ocuparea agonistului şi efectele asupra cuplării receptorului la proteina de reglare a nucleotidelor guaninei stimulatoare. J Biol Chem, 260(11), 7094-7101.

Taigen, T., De Windt, LJ, Lim, HW, şi colab. (2000). Inhibarea ţintită a calcineurinei previne hipertrofia cardiomiocitelor indusă de agonist. Proc Natl Acad Sci USA, 97(3), 1196-1201.

Zhang, R., Khoo, MS, Wu, Y., şi colab. (2005). Inhibarea calmodulin kinazei II protejează împotriva bolilor cardiace structurale. Nat Med, 11(4), 409-417.

Maier, LS, Bers, DM şi Brown, JH (2007). Calmodulină şi Ca2+/calmodulin kinaze în inimă—fiziologie şi fiziopatologie. Cardiovasc Res, 73(4), 629-630.

Bristow, MR, Anderson, FL, Port, JD, şi colab. (1991). Diferenţele în mecanismele neuroefectoare beta-adrenergice în cardiomiopatia dilatativă ischemică versus idiopatică. Circulation, 84(3), 1024-1039.

Zaccolo, M., & Pozzan, T. (2002). Microdomenii discrete cu concentraţie mare de cAMP în miocite cardiace neonatale de şobolan stimulate. Science, 295(5560), 1711-1715.

Richter, W., Day, P., Agrawal, R., et al. (2008). Semnalizarea de la receptorii beta1- şi beta2-adrenergici este definită de interacţiuni diferenţiate cu PDE4. EMBO J, 27(2), 384-393.

Nikolaev, VO, Bunemann, M., Schmitteckert, E., şi colab. (2006). Imagistica AMP ciclică în miocite cardiace adulte dezvăluie o semnalizare mediată de receptorul beta2-adrenergic de anvergură, dar limitată local. Circ Res, 99(10), 1084-1091.

Steinberg, SF (1999). Baza moleculară pentru acţiunile distincte ale subtipului receptorului beta-adrenergic în cardiomiocite. Circ Res, 85(11), 1101-1111.

Daaka, Y., Luttrell, LM şi Lefkowitz, RJ (1997). Comutarea cuplării receptorului beta2-adrenergic la diferite proteine G prin protein kinaza A. Nature, 390(6655), 88-91.

Bohm, M., Gierschik, P., Jakobs, KH, şi colab. (1990). Creşterea Gi alfa în inimile umane cu cardiomiopatie dilatată, dar nu ischemică. Circulation, 82(4), 1249-1265.

Hall, RA şi Lefkowitz, RJ (2002). Reglarea semnalizării receptorului cuplat cu proteina G de către proteinele de schelă. Circ Res, 91(8), 672-680.

Shcherbakova, OG, Hurt, CM, Xiang, Y., şi colab. (2007). Organizarea compartimentelor de semnalizare a receptorilor beta-adrenergici prin inervaţia simpatică a miocitelor cardiace. J Cell Biol, 176(4), 521-533.

Hu, LA, Tang, Y., Miller, WE, şi colab. (2000). Asocierea receptorilor beta 1-adrenergici cu PSD-95. Inhibarea internalizării receptorilor şi facilitarea interacţiunii receptorilor beta 1-adrenergici cu receptorii N-metil-D-aspartat. J Biol Chem, 275(49), 38659-38666.

Tang, Y., Hu, LA, Miller, WE, şi colab. (1999). Identificarea endofilinelor (SH3p4/p8/p13) ca noi parteneri de legare pentru receptorul beta1-adrenergic. Proc Natl Acad Sci USA, 96(22), 12559-12564.

Xiang, Y., Devic, E. şi Kobilka, B. (2002). Motivul de legare PDZ al receptorului adrenergic beta 1 modulează traficul şi semnalizarea receptorilor în miocitele cardiace. J Biol Chem, 277(37), 33783-33790.

Cao, TT, Deacon, HW, Reczek, D., şi colab. (1999). O interacţiune cu domeniul PDZ reglată de kinază controlează sortarea endocitară a receptorului beta2-adrenergic. Nature, 401(6750), 286-290.

Hall, RA, Premont, RT, Chow, CW, et al. (1998). Receptorul beta2-adrenergic interacţionează cu factorul regulator al schimbătorului Na+/H+ pentru a controla schimbul Na+/H+. Nature, 392(6676), 626-630.

Crackower, MA, Oudit, GY, Kozieradzki, I., et al. (2002). Reglarea contractilităţii miocardice şi a dimensiunii celulelor prin căi distincte de semnalizare PI3K-PTEN. Cell, 110(6), 737-749.

Pitcher, JA, Touhara, K., Payne, ES, et al. (1995). Asocierea membranară mediată de domeniul omologiei Pleckstrinei şi activarea kinazei receptorului beta-adrenergic necesită interacţiunea coordonată cu subunităţile G beta gamma şi lipide. J Biol Chem, 270(20), 11707-11710.

Rybin, VO, Xu, X., Lisanti, MP, et al. (2000). Direcţia diferenţială a subtipurilor de receptori beta-adrenergici şi a adenilil ciclaza către caveolele cardiomiocitelor. Un mecanism pentru a regla funcţional calea de semnalizare a cAMP. J Biol Chem, 275(52), 41447-41457.

Xiang, Y., Rybin, VO, Steinberg, SF şi colab. (2002). Localizarea caveolară dictează semnalizarea fiziologică a receptorilor beta 2-adrenergici din miocitele cardiace neonatale. J Biol Chem, 277(37), 34280-34286.

Patel, PA, Tilley, DG şi Rockman, HA (2009). Rolurile fiziologice şi cardiace ale beta-arrestinelor. J Mol Cell Cardiol, 46(3), 300-308.

Yan, C., Ding, B., Shishido, T., şi colab. (2007). Activarea kinazei 5 reglate de semnal extracelular reduce apoptoza şi disfuncţia cardiacă prin inhibarea unei bucle de feedback precoce a fosfodiesterazei 3A/cAMP inductibil. Circ Res, 100(4), 510-509.

Kiely, J., Hadcock, JR, Bahouth, SW, şi colab. (1994). Glucocorticoizii reglează în jos expresia receptorului beta 1-adrenergic prin suprimarea transcripţiei genei receptorului. Biochem J, 302 (pt 2), 397-403.

Bahouth, SW, Cui, X., Beauchamp, MJ, şi colab. (1997). Hormonul tiroidian induce transcripţia genei receptorului beta1-adrenergic printr-o repetare directă separată de cinci nucleotide. J Mol Cell Cardiol, 29(12), 3223-3237.

Cornett, LE, Hiller, FC, Jacobi, SE, et al. (1998). Identificarea unui element de răspuns la glucocorticoid în gena receptorului beta2-adrenergic de şobolan. Mol Pharmacol, 54(6), 1016-1023.

Bristow, M., Minobe, W., Raynolds, M., et al. (1993). Reducerea abundenţei de ARN mesager al receptorului b1 în inima umană defectuoasă. J Clin Invest, 92, 2737-2745.

Mitchusson, KD, Blaxall, BC, Pende, A., et al. (1998). Destabilizarea mediată de agonist a ARNm a receptorului beta1-adrenergic uman: rolul regiunii traduse 3' netraduse. Biochem Biophys Res Commun, 252(2), 357-362.

Headley, VV, Tanveer, R., Greene, SM şi colab. (2004). Reglarea reciprocă a stabilităţii ARNm a receptorului beta-adrenergic prin activarea şi inhibarea proteinei kinazei activate cu mitogen. Mol Cell Biochem, 258(1-2), 109-119.

DeMaria, CT, & Brewer, G. (1996). Afinitatea de legare a AUF1 la elementele bogate în A+U se corelează cu degradarea rapidă a ARNm. J Biol Chem, 271(21), 12179-12184.

Pende, A., Tremmel, KD, DeMaria, CT, et al. (1996). Reglarea proteinei de legare a ARNm AUF1 prin activarea căii de transducţie a semnalului receptorului beta-adrenergic. J Biol Chem, 271(14), 8493-8501.

Ma, WJ, Cheng, S., Campbell, C., şi colab. (1996). Clonarea şi caracterizarea HuR, o proteină asemănătoare elav exprimată în mod omniprezent. J Biol Chem, 271, 8144-8151.

Gherzi, R., Trabucchi, M., Ponassi, M., et al. (2006). Proteina de legare a ARN KSRP promovează degradarea ARNm de beta-catenină şi este inactivată de semnalizarea PI3K-AKT. PLoS Biol, 5(1), e5.

Lai, WS, Carballo, E., Strum, JR, et al. (1999). Dovezi că tristetraprolina se leagă de elemente bogate în AU şi promovează deadenilarea şi destabilizarea ARNm alfa factorului de necroză tumorală. Mol Cell Biol, 19(6), 4311-4323.

Taylor, GA, Carballo, E., Lee, DM, et al. (1996). Un rol patogenetic pentru TNF alfa în sindromul de caşexie, artrită şi autoimunitate care rezultă din deficienţa de tristetraprolină (TTP). Imunitatea, 4(5), 445-454.

Milano, CA, Allen, LF, Rockman, HA, et al. (1994). Funcţia miocardică îmbunătăţită la şoarecii transgenici care supraexprimă receptorul beta 2-adrenergic. Science, 264(5158), 582-586.

Liggett, SB, Tepe, NM, Lorenz, JN, et al. (2000). Consecinţele timpurii şi întârziate ale supraexprimării receptorului beta(2)-adrenergic în inimile şoarecilor: rol critic pentru nivelul de expresie. Circulation, 101(14), 1707-1714.

Engelhardt, S., Hein, L., Wiesmann, F., şi colab. (1999). Hipertrofie progresivă şi insuficienţă cardiacă la şoarecii transgenici cu receptori beta1-adrenergici. Proc Natl Acad Sci USA, 96(12), 7059-7064.

Bisognano, JD, Weinberger, HD, Bohlmeyer, TJ şi colab. (2000). Supraexprimarea miocardică a receptorului beta(1)-adrenergic uman la şoarecii transgenici. J Mol Cell Cardiol, 32(5), 817-830.

Antos, CL, Frey, N., Marx, SO, et al. (2001). Cardiomiopatie dilatată şi moarte subită care rezultă din activarea constitutivă a proteinei kinazei A. Circ Res, 89(11), 997-1004.

Mialet Perez, J., Rathz, DA, Petrashevskaya, NN, et al. (2003). Polimorfismele receptorilor beta 1-adrenergici conferă funcţie diferenţială şi predispoziţie la insuficienţă cardiacă. Nat Med, 9(10), 1300-1305.

Akhter, SA, Milano, CA, Shotwell, KF, et al. (1997). Şoareci transgenici cu supraexpresie cardiacă a receptorilor alfa1p-adrenergici. Reglarea mediată de receptorul alfa1-adrenergic in vivo a semnalizării p-adrenergice. J Biol Chem, 272(34), 21253-21259.

Milano, CA, Dolber, PC, Rockman, HA, et al. (1994). Expresia miocardică a unui receptor alfa 1p-adrenergic constitutiv activ la şoarecii transgenici induce hipertrofia cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 91(21), 10109-10113.

Lin, F., Owens, WA, Chen, S., şi colab. (2001). Supraexprimarea receptorului adrenergic (alfa)1A ţintit induce contractilitate cardiacă îmbunătăţită, dar nu şi hipertrofie. Circ Res, 89(4), 343-350.

Iaccarino, G., Keys, JR, Rapacciuolo, A., et al. (2001). Reglarea exprimării beta-ARK1 miocardice în hipertrofia cardiacă indusă de catecolamine la şoarecii transgenici care supraexprimă receptorii alfa1p-adrenergici. J Am Coll Cardiol, 38(2), 534-540.

Gaudin, C., Ishikawa, Y., Wight, DC, şi colab. (1995). Supraexprimarea proteinei Gs alfa în inimile şoarecilor transgenici. J Clin Invest, 95(4), 1676-1683.

Asai, K., Yang, GP, Geng, YJ, şi colab. (1999). Blocarea receptorului beta-adrenergic opreşte deteriorarea miocitelor şi păstrează funcţia cardiacă la şoarecele transgenic G(s alfa). J Clin Invest, 104(5), 551-558.

D'Angelo, DD, Sakata, Y., Lorenz, JN, et al. (1997). Supraexpresia transgenică Galphaq induce insuficienţă contractilă cardiacă la şoareci. Proc Natl Acad Sci USA, 94(15), 8121-8126.

Dorn, GW, II, Tepe, NM, Wu, G., şi colab. (2000). Mecanisme de afectare a semnalizării receptorilor beta-adrenergici în hipertrofia cardiacă mediată de G(alfaq) şi disfuncţia ventriculară. Mol Pharmacol, 57(2), 278-287.

Redfern, CH, Degtyarev, MY, Kwa, AT şi colab. (2000). Expresia condiţionată a unui receptor cuplat Gi determină întârzierea conducerii ventriculare şi o cardiomiopatie letală. Proc Natl Acad Sci USA, 97(9), 4826-4831.

DeGeorge, BR, Jr., Gao, E., Boucher, M., şi colab. (2008). Inhibarea direcţionată a semnalizării cardiomiocitelor Gi creşte susceptibilitatea la moartea celulelor apoptotice ca răspuns la stresul ischemic. Circulation, 117(11), 1378-1387.

Gao, MH, Lai, NC, Roth, DM, et al. (1999). Adenililciclaza creşte capacitatea de răspuns la stimularea catecolaminei la şoarecii transgenici. Circulation, 99(12), 1618-1622.

Small, KM, McGraw, DW şi Liggett, SB (2003). Farmacologia şi fiziologia polimorfismelor receptorilor adrenergici umani. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 43, 381-411.

Dorn, GW şi Liggett, SB (2009). Mecanisme ale efectelor farmacogenomice ale variaţiei genetice a reţelei adrenergice cardiace în insuficienţa cardiacă. Mol Pharmacol, mol.109.056572.

Liggett, SB (2000). Farmacogenetica receptorilor beta-1- şi beta-2-adrenergici. Pharmacology, 61(3), 167-173.

Small, KM, Mialet-Perez, J., & Liggett, SB (2008). Variaţia genetică în cadrul genei receptorului beta1-adrenergic are ca rezultat fenotipuri de expresie specifice haplotipului. J Cardiovasc Pharmacol, 51(1), 106-110.

Small, KM, Mialet-Perez, J., Seman, CA, et al. (2004). Polimorfisme ale receptorilor adrenergici alfa2C presinaptici cardiaci: variabilitate intragenică diversă cu efecte funcţionale specifice haplotipului. Proc Natl Acad Sci USA, 101(35), 13020-10325.

Rathz, DA, Brown, KM, Kramer, LA, şi colab. (2002). Polimorfismele aminoacizilor 49 ale receptorului beta1-adrenergic uman afectează traficul promovat de agonişti. J Cardiovasc Pharmacol, 39(2), 155-160.

Mason, DA, Moore, JD, Green, SA, et al. (1999). Un polimorfism de câştig de funcţie într-un domeniu de cuplare a proteinei G al receptorului beta1-adrenergic uman. J Biol Chem, 274(18), 12670-12674.

Moore, JD, Mason, DA, Green, SA, et al. (1999). Diferenţele rasiale în frecvenţele polimorfismelor receptorilor beta(1)-adrenergici cardiaci: analiza c145A>G şi c1165G>. C. Hum Mutat (serial online), 14(3), 271.

Chen, L., Meyers, D., Javorsky, G., şi colab. (2007). Receptorii Arg389Gly-beta1-adrenergici determină îmbunătăţirea funcţiei sistolice ventriculare stângi la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică cu insuficienţă cardiacă după tratamentul cronic cu carvedilol. Pharmacogenet Genomics, 17(11), 941-949.

Sehnert, AJ, Daniels, SE, Elashoff, M., et al. (2008). Lipsa asocierii dintre genotipurile receptorilor adrenergici şi supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cu carvedilol sau metoprolol. J Am Coll Cardiol, 52(8), 644-651.

Liggett, SB, Mialet-Perez, J., Thaneemit-Chen, S., et al. (2006). Un polimorfism într-un motiv conservat al receptorului beta(1)-adrenergic modifică funcţia cardiacă şi răspunsul beta-blocant în insuficienţa cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA, 103(30), 11288-11293.

Liggett, SB, Wagoner, LE, Craft, LL şi colab. (1998). Polimorfismul receptorului beta2-adrenergic Ile164 afectează negativ rezultatul insuficienţei cardiace congestive. J Clin Invest, 102(8), 1534-1539.

Turki, J., Lorenz, JN, Green, SA, et al. (1996). Defecte de semnalizare miocardică şi funcţia cardiacă afectată a unui polimorfism al receptorului beta 2-adrenergic uman exprimat la şoarecii transgenici. Proc Natl Acad Sci USA, 93(19), 10483-10488.

Wagoner, LE, Craft, LL, Singh, B., et al. (2000). Polimorfismele receptorului beta(2)-adrenergic determină capacitatea de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circ Res, 86(8), 834-840.

Liggett, SB, Cresci, S., Kelly, RJ, et al. (2008). Un polimorfism GRK5 care inhibă semnalizarea receptorului beta-adrenergic este protector în insuficienţa cardiacă (vezi comentariul). Nat Med, 14(5), 510-517.

Cresci, S., Reagan, JK, Cappora, TP, et al. (2009). Modificatori clinici şi genetici ai supravieţuirii pe termen lung în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 54, 432-444.

Schonberger, J., & Seidman, CE (2001). Multe drumuri duc la o inimă frântă: genetica cardiomiopatiei dilatative. Am J Hum Genet, 69(2), 249-260.

## CAPITOLUL 11

## Activarea mediatorilor inflamatori în insuficienţa cardiacă

Douglas L. Mann

Deşi clinicienii au recunoscut importanţa patofiziologică a mediatorilor inflamatori în inimă încă din 16691, recunoaşterea formală că mediatorii inflamatori au fost activaţi în cazul insuficienţei cardiace nu a mai avut loc timp de alte trei secole. De la descrierea sentinelă a citokinelor inflamatorii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în 1990,2 a existat un interes din ce în ce mai mare pentru rolul pe care aceste molecule îl joacă în reglarea structurii şi

funcţiei cardiace, în special în ceea ce priveşte rolul lor potenţial în progresia bolii în insuficienţa cardiacă. În consecinţă, în capitolul de faţă vom rezuma creşterea recentă a cunoştinţelor care a avut loc în acest domeniu, cu un accent deosebit pe rolul potenţial pe care citokinele proinflamatorii îl joacă ca mediatori ai progresiei bolii în inima umană în deficienţă. De asemenea, vom rezuma rezultatele studiilor clinice care au folosit strategii antiinflamatorii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

BIOLOGIA CITOKINELOR PROINFLAMATOARE SI RECEPTORII LOR

Citokinele sunt molecule de proteine cu greutate moleculară relativ mică (în general 15 până la 30 kDa) care sunt secretate de celule ca răspuns la o varietate de stimuli inductori diferiţi. În timp ce „citokinele proinflamatorii" s-au considerat în mod tradiţional a fi produse de sistemul imunitar, una dintre cele mai recente observaţii interesante este că practic toate tipurile de celule nucleate din miocard, inclusiv miocitele cardiace în sine, sunt capabile să sintetizeze un portofoliu de citokine proinflamatorii ca răspuns la diferite forme de leziuni cardiace Box (11-1). Astfel, din punct de vedere conceptual, aceste molecule ar trebui privite ca proteine care sunt produse local în interiorul miocardului de către „cardiocite" (adică, celulele care locuiesc în miocard), ca răspuns la una sau mai multe forme diferite de stres ambiental. În secţiunea care urmează, vom trece în revistă proprietăţile biologice ale mai multor citokine proinflamatorii importante, inclusiv membrii familiei factorului de necroză tumorală (TNF) (inclusiv membrul recent descris TWEAK), 3 membri ai familiei IL-1 (inclusiv membrii recent descrişi IL-18 şi IL-334-5) şi familia IL-6 de citokine.

*Superfamilie factorului de necroză tumorală (TNF).*

**Factorul de necroză tumorală. Deşi TNF a fost definit iniţial prin activitatea sa antitumorală in vitro şi in vivo, TNF este acum recunoscut ca o citokină cu capacităţi biologice pleiotrope. Pe lângă efectele sale citostatice şi citotoxice asupra anumitor celule tumorale, influenţează creşterea, diferenţierea şi/sau funcţionarea practic fiecărui tip de celule investigate, inclusiv miocite cardiace.6 În majoritatea tipurilor de celule studiate, TNF este sintetizat iniţial ca o proteină transmembranară neglicozilata de aproximativ 25 kDa. Un fragment de 17 kDa este scindat proteolitic din membrana plasmatică a celulei de o enzimă legată de membrană numită „TACE" (TNF-a convertază [ADAM17]) pentru a produce „forma secretată", care circulă ca un homotrimer TNF stabil de 51 kDa (Figura 11-1).**

Efectele TNF sunt iniţiate prin legarea la o afinitate mai mică (Kd = 2 - 10 x 10-10) 55-kDa „receptor de tip 1" (numit şi TNFR1) şi/sau o afinitate mai mare (Kd = 2 - 10 x 10-11) 75-kDa „receptor de tip 2" (aşa numit TNFR2); semnalizarea intracelulară are loc ca rezultat al oligomerizării receptorilor indusă de TNF. Atât TNFR1, cât şi TNFR2 împărtăşesc omologie în domeniile lor extracelulare, care conţin fiecare un motiv caracteristic de consens de cisteină repetat. În contrast, domeniile intracelulare ale TNFR1 şi TNFR2 diferă, sugerând că fiecare receptor are moduri distincte de semnalizare şi funcţie celulară (vezi Figura 11-1).

**CASETA 11-1 Afecţiuni fiziopatologice cardiace asociate cu activarea mediatorilor inflamatori**

Miocardită virală acută

Respingerea alografei cardiace

Infarctul miocardic

Angina instabilă

Leziuni de reperfuzie miocardică

Cardiomiopatie hipertrofică*

Insuficienţă cardiacă*

Bypass cardiopulmonar*

deficit de magneziu*

Suprasarcină de presiune*

*Indica afectiuni care nu sunt asociate in mod traditional cu inflamatia mediata imunologic.

se observă angiogeneză, iar în miocardul neischemic îndepărtat de zona infarctului.12 Studii recente au sugerat că nivelurile circulante crescute susţinute de TWEAK, induse prin supraexpresia transgenică sau mediată de adenoviral a TWEAK solubil, au fost suficiente pentru a provoca dilatarea VS, fibroza VS, disfuncţia VS şi disfuncţia VS şi creşterea mortalităţii în circulaţie13. TWEAK sunt crescute la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică în comparaţie cu pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi/sau martori normali.13

Receptorul pentru TWEAK, Fn14 (factor de creştere a fibroblastelor inductibil 14), este cel mai mic membru al familiei de receptori TNF. Fn14 este o proteină transmembranară de tip 1 (102 aa) care este exprimată atât constitutiv, cât şi într-o manieră inductibilă în multe ţesuturi, inclusiv creier, rinichi, ficat şi inimă.12 Fn14 este puternic reglată în zona de frontieră a inimii după ligatura LAD. cardiomiocite.12 Fn14 conţine motive de secvenţă în domeniul citoplasmatic care promovează agregarea unei familii de proteine adaptoare numite „TRAF1, 2 şi 3" (factor asociat receptorului TNF), care, la rândul lor, activează cascadele de transducţie a semnalului intracelular, inclusiv factorul nuclear kB (NF kB) şi kinazele mitogenului J şi proteina pK activate de mitogen, ER pK, JN şi ER.

Superfamilia Interleukinei-1

**Interleukina-1 (IL-1). Există trei membri ai familiei genelor IL-1: IL-la, IL-1|3 şi antagonistul receptorului IL-1 (IL-1Ra).14 După cum va fi discutat mai târziu, IL-18 şi**

**IL-33 sunt membri ai familiei înrudite. IL-1a şi IL-1 p sunt agonişti, iar IL-1Ra este un antagonist specific al receptorului. IL-1a şi IL-1p sunt sintetizate în celulele de mamifere ca precursori fără secvenţe lider. Greutatea moleculară a fiecărui precursor este de 31 kDa. Procesarea IL-1a sau IL-1p la forme „mature" de 17 kDa necesită proteaze celulare intracelulare specifice. În contrast, IL-1Ra are o peptidă semnal şi este uşor transportată din celule şi apoi este denumită IL-1Ra secretată (sIL-1Ra). IL-1a şi IL-1B se leagă ambele de receptorii comuni, ceea ce explică similitudinea efectelor celor două molecule. În cea mai mare parte, IL-1a rămâne intracelular sau este reţinută pe membrana celulară şi, prin urmare, nu este detectată în circulaţie în majoritatea stărilor de boală. Spre deosebire de IL-1a, inactivul sau proforma IL-1B este doar marginal activ. Cu toate acestea, odată ce proforma IL-1B este procesată de o protează intracelulară numită „ICE" (enzimă de conversie a interleukinei), IL-1B matură este secretată rapid din celulă. Acţiunile IL-1a şi IL-1B pot fi inhibate competitiv de IL-1Ra, care are un grad ridicat de afinitate pentru receptorul IL-1 de tip 1, dar nu are capacitatea de a activa acest receptor14. Similar cu TNF, IL-1B pare a fi sintetizată.**

Domenii bogate în oisteină | Domeniile morţii (DD)

Locul de legare a TRAF2

**FIGURA 11-1 Prezentare generală a semnalizării TNF. TNF este iniţial exprimat ca o transmembrană homotrimerică funcţională de 26 kDa care poate fi scindată de o metaloproteinază numită „TACE" (enzima de conversie a TNF-a [ADAM-17]). Odată ce TNF este scindat, este eliberat în circulaţie ca o proteină de 17 kDa care se adună ca un homotrimer funcţional de 60 kDa. Funcţia TNF este transmisă de doi receptori distincti structural, numiţi „receptor 1 al factorului de necroză tumorală" (TNFR1; TNFRSF1A, p55, CD120a) şi „receptor al factorului de necroză tumorală 2" (TNFR2, TNFRSF1B, p75, CD120b). TNFR-urile aparţin superfamiliei receptorilor TNF, un grup de glicoproteine transmembranare de tip I care sunt caracterizate printr-un domeniu bogat în cisteină omolog conservat în regiunea lor extracelulară. Ambele TNFR pot fi „vărsate" (clivate) din membrana celulară şi sunt reţinute în circulaţie ca receptori „solubili" circulanţi (denumite sTNFR1 şi, respectiv, sTNFR2). Ambii aceşti receptori solubili îşi păstrează capacitatea de a lega ligandul şi de a inhiba activităţile biologice ale TNF. Principala diferenţă structurală dintre TNFR1 şi TNFR2 este prezenţa unui domeniu de moarte (DD) în domeniul citoplasmatic al TNFR1. Legarea TNF permite TRADD (proteina domeniului de moarte asociată receptorului TNF) să interacţioneze cu DD. TRADD este un partener esenţial al TNFR1 pentru transducţia semnalului care recrutează molecula adaptor în aval FADD (domeniul morţii asociat cu fas), care iniţiază calea caspazei responsabilă de moartea celulelor apoptotice. TRADD poate interacţiona direct cu RIP (proteina care interacţionează cu receptorul) şi TRAF2 (proteina factorului 2 asociată receptorului TNF), care poate activa căile de**

**semnalizare în aval, cum ar fi NF kB, AP-1, kinazele de stres al kinazei N-terminale c-Jun (JNK) şi p38MAPK.**

în interiorul miocardului ca răspuns la stimuli stresanţi din mediu.15

Lucrările timpurii asupra receptorului IL-1 (IL-1R) au sugerat că a existat un singur receptor; totuşi, studiile ulterioare de reticulare au sugerat prezenţa unui receptor cu afinitate scăzută (80 kDa; IL-1RI) şi a unui receptor cu afinitate mai mare (68 kDa, IL-1RII), fiecare codificat de către un singur produs genic. Într-adevăr, IL-1RII acţionează ca un rezervor pentru IL-1 şi a fost numit un receptor „decoy". Când IL-1 se leagă de IL-1RI, se formează un complex care recrutează apoi o proteină accesorie,

IL-1R-AcP. Este probabil ca heterodimerizarea domeniilor citosolice ale IL-1 RI şi IL-1R-AcP să declanşeze transducţia semnalului IL-1. Deşi IL-1Ra se poate lega de IL-1R1, nu recrutează IL-1R-AcP la complex şi este astfel incapabil de semnalizare. Domeniile extracelulare ale receptorilor de interleukină sau porţiunile „solubile" ale IL-1RI (IL-1sRI) şi IL-1RII (IL-1SRII) circulă în sănătate şi boală şi funcţionează ca „tampoane" naturale care sunt capabile să se lege de IL-la, IL-1B sau IL-1Ra.14

**Interleukina-18. Interleukina-18 (IL-18) este un membru al superfamiliei IL-1.17 Similar cu IL-1B, IL-18 este sintetizată ca un precursor inactiv şi este scindată la forma sa activă de către caspaza-1. Deşi IL-18 a fost recunoscută iniţial pentru capacitatea sa de a induce interferon-y (IFN-y) şi capacitatea sa de a induce răspunsuri T-helper 1 (Th1), ulterior s-a descoperit că IL-18 joacă un rol important în hepatotoxicitatea indusă de LPS, ceea ce a stimulat studiul suplimentar al rolului IL-18 în alte situaţii. Relevantă pentru prezenta discuţie este observaţia recentă că IL-18 s-a dovedit a fi produsă în inimă în timpul leziunii de reperfuzie de ischemie şi endotoxemiei. Studiile in vitro au arătat că IL-18 creşte producţia de TNF şi IL-1B în macrofagele murine şi monocite umane şi, de asemenea, induce expresia ICAM-1 şi VCAM-1 pe celule endoteliale şi monocite. disfuncţia VS indusă de lipolizaharide la animalele de experiment.4**

Receptorul IL-18 (IL-18R) este înrudit cu familia de receptori IL-1 şi este compus dintr-o subunitate de legare a ligandului, I-1Rrp1, şi o subunitate accesorie, AcPL, ambele împărtăşind omologie de secvenţă cu familia IL-1R.19 Mai mult, căile de transducţie a semnalului utilizate de IL-1B şi IL-18 sunt similare. În plus, există un al treilea lanţ asemănător receptorului, proteina de legare a IL-18 (IL-18BP), care nu are un domeniu transmembranar şi, prin urmare, nu semnalează. IL-18BP este produsă constitutiv şi este secretată şi astfel acţionează ca un inhibitor puternic al activităţii IL-18.

**Interleukina-33 (IL-33). După cum sa menţionat anterior, IL-33 aparţine superfamiliei IL-1. IL-33 a fost identificat într-o căutare a ligandului pentru receptorul ST2 (vezi discuţia ulterioară). IL-33 induce celulele T helper, mastocitele, eozinofilele şi bazofilele să producă citokine de tip 2. Modul prin care IL-33 îşi exercită efectul nu a fost pe deplin stabilit, dar probabil acţionează similar cu alţi**

**membri ai familiei IL-1. Adică, precursorul IL-33 este scindat de caspaze şi este apoi eliberat în interstiţiu ca o citokină activă, unde stimulează semnalizarea în celulele ţintă.20 În inimă, IL-33 este produsă de fibroblastele cardiace ca răspuns la tulpina biomecanică. Studiile in vitro au arătat că IL-33 antagonizează semnificativ angiotensina II şi hipertrofia cardiomiocitelor indusă de fenilefrină; în plus, IL-33 recombinant a redus hipertrofia şi fibroza şi a îmbunătăţit supravieţuirea după suprasolicitarea presiunii la şoareci.5 Astfel, IL-33 pare să activeze un program cardioprotector în inimă.**

ST2 este receptorul înrudit pentru IL-33. Există patru izoforme ale ST2 (sST2 (solubil), ST2L (legat la membrană), ST2V şi ST2LV. Structura generală a ST2L este similară cu structura receptorilor IL-1 de tip I, care constă dintr-un domeniu extracelular din trei motive asemănătoare imunoglobulinei legate, un segment transmembranar şi un domeniu interplasmic TIR (domeniu ST2L-like). domeniile transmembranare şi citoplasmatice conţinute în structura ST2L şi include o secvenţă unică de 9 aminoacizi C-terminal.20 În timp ce ST2L este exprimat constitutiv în principal în celulele hematopoietice, expresia sST2 este în mare măsură inductibilă într-o varietate de tipuri de celule, inclusiv celulele care rezidă în insuficienţa cardiacă şi insuficienţa cardiacă independentă de inimă caracteristicile de bază şi NT-proBNP la pacienţii cu infarct miocardic de segment ST.21 Căile de semnalizare care sunt în aval de semnalizarea IL-33/ST2 sunt încă neclare, dar pot include fosforilarea

**166 kinaza reglată de semnal extracelular (ERK) 1/2, p38 MAPK, JNK şi activarea NF-kB. Cu toate acestea, relaţia I dintre activarea ST2L şi NF-kB este o chestiune de dezbatere în curs de desfăşurare.20**

Interleukina-6 (IL-6)

CH 11 IL-6 este o altă citokină multifuncţională care mediază răspunsurile inflamatorii. Până când IL-6 a fost donată şi secvenţializată, diversele sale roluri biologice au condus la o varietate de denumiri diferite pentru această moleculă, inclusiv factorul 26K, factorul stimulator al celulelor B 2, factorul de stimulare a hepatocitelor şi interferonul h2. secvenţa în timpul secreţiei proteinei mature.22 Proteina matură este o glicoproteină de 26 kDa23 cu un număr de situsuri alternative de glicozilare N- şi O-legate. IL-6 poate fi detectată în circulaţie în urma infecţiei bacteriene gram-negative sau a perfuziei cu TNF şi în urma asomării miocardice24 şi pare a fi secretată ca răspuns direct la TNF sau IL-1, despre care se crede că induc expresia genei IL-6 prin eliberarea unei proteine de legare nucleară numită „NF-kB". 400 până la 500, 150 până la 200 şi 25 până la 35 kDa în asociere cu proteine de legare care pot include receptorul IL-6 solubil, anticorpi anti-IL-6 şi anticorpi anti-sIL-6R şi altele. Niveluri ridicate susţinute ale diferitelor complexe IL-6 specifice sunt observate în circulaţia umană la pacienţii cu cancer supuşi unor regimuri active de imunoterapie anticancer. Cu toate acestea, complexe IL-6 „însoţite" nu au fost încă raportate în insuficienţa cardiacă.25 Recent, alte două citokine care utilizează calea de semnalizare

gp130 au fost identificate în insuficienţa cardiacă: factorul inhibitor de leucemie şi cardiotrofina-1.26-27 Cu toate acestea, semnificaţia funcţională a acestor ultime două citokine în insuficienţa cardiacă rămâne necunoscută la momentul scrierii acestei scrieri.

Receptorul uman IL-6 este o glicoproteină cu o masă moleculară de 80 kDa. Spre deosebire de receptorii pentru IL-1 şi TNF, domeniul citoplasmatic al IL-6 nu este necesar pentru ca semnalizarea intracelulară să apară. Mai mult, atunci când se leagă de receptorul său, IL-6 este cunoscut că se asociază cu o a doua glicoproteină membranară cu o masă moleculară de 130 kDa (gp130). Astfel, dovezile actuale sugerează că sistemul IL-6R este compus din două lanţuri funcţionale: o proteină de legare a IL-6 de 80 kDa, denumită „IL-6R" şi o „proteină de andocare" de 130 kDa, numită „gp130", care transmite semnalul intracelular. gp130 sunt letale embrionare deoarece inima lor nu se dezvoltă.29 Mai mult, şoarecii transgenici dublu care au fost modificaţi genetic pentru a supraexprima atât IL-6 cât şi IL-6R dezvoltă o hipertrofie concentrică substanţială.28 Astfel, familia de receptori gp130 poate juca un rol important în creşterea şi dezvoltarea normală a inimii.

Chemokine

Chemokinele sunt o familie distinctă de citokine care reglează procesele biologice, cum ar fi chemotaxia, turnover-ul colagenului, angiogeneza şi apoptoza. Superfamilia de chemokine este împărţită în patru grupe (CXC, CX3C, CC şi C) în funcţie de poziţionarea relativă a primelor două cisteine strâns pereche ale secvenţei lor de aminoacizi. Chemokinele îşi exercită efectele interacţionând cu receptorii transmembranari legaţi de proteina G, denumiţi „receptori de chemokine", care se găsesc pe suprafaţa celulelor ţintă. Un rol major al chemokinelor este recrutarea şi activarea unor subpopulaţii specifice de leucocite care joacă un rol esenţial în răspunsul imun şi inflamaţie. În timp ce funcţiile dependente de chemokine sunt esenţiale pentru controlul infecţiei, vindecării rănilor şi hematopoiezei, activarea excesivă a chemokinelor poate duce la o inflamaţie inadecvată care duce la moartea celulelor şi leziuni tisulare. Studiile au arătat că nivelurile circulante ale chemokinelor CC sunt crescute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă ischemică şi nonischemică, inclusiv proteina chemoatractantă macrofagică-1 (MCP-1), proteina inflamatorie a macrofagelor-1a (MIP-1a) şi RANTES (reglată prin activarea celulelor T exprimate şi secretate în mod normal). Cele mai ridicate niveluri ale acestor chemokine au fost observate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa IV NYHA.30 Având în vedere că aceste chemokine pot atrage celulele inflamatorii către inimă, ele pot contribui la progresia bolii în insuficienţa cardiacă.

Imunitatea înnăscută

Deşi o trecere în revistă completă a imunităţii înnăscute a inimii depăşeşte scopul propus al acestui capitol, acest subiect va fi revizuit pe scurt aici pentru a fi complet (vă rugăm să consultaţi referinţele 31 şi 32 pentru recenzii complete ale subiectului). În mod tradiţional, sistemul imunitar a fost împărţit în componente înnăscute şi adaptative, fiecare având un rol diferit în a ajuta gazda să se diferenţieze de sine de non-sine. Sistemul imunitar înnăscut este activat de o familie de „receptori de recunoaştere a modelelor" care se află într-o

varietate de tipuri de celule, inclusiv miocite cardiace. Aceşti receptori de recunoaştere a modelelor recunosc modele invariante (aşa-numitele modele moleculare asociate patogenului) împărtăşite de grupuri de microorganisme, dar nu şi de ţesuturile gazdă. Exemple tipice de modele moleculare asociate patogenilor includ lipopolizaharidele (LPS) ale organismelor gram-negative, acizii teicoici ai organismelor gram-pozitive, glicolipidele micobacterii, mananii de drojdie şi ARN-urile dublu catenar ale virusurilor. Aceste modele moleculare asociate patogenilor sunt unice pentru aceşti agenţi patogeni şi, în unele cazuri, sunt necesare pentru virulenţa lor. Astfel, una dintre caracteristicile esenţiale ale sistemului imunitar înnăscut este că serveşte ca un „sistem de avertizare timpurie" care permite gazdei să se discrimineze cu precizie şi rapiditate pe sine de non-sine. Studii recente au arătat că inima posedă un sistem imunitar înnăscut funcţional intact şi că sistemul imunitar înnăscut cardiac este activat nespecific ca răspuns la toate formele de leziune miocardică acută, în special în timpul leziunilor de ischemie/reperfuzie (revizuit în Mann33). Miocitele cardiace exprimă cel puţin cinci receptori clasici care aparţin sistemului imunitar înnăscut (aşa-numiţii receptori de recunoaştere a modelului), inclusiv CD14, receptorul solubil de recunoaştere a modelului pentru lipopolizaharide,34 şi receptorii Toll-like -2, 3, 4 şi 6 (TLR-2, TLR-3, respectiv TLR-3-64).

După cum se arată în Figura 11-3, A, calea de semnalizare care este utilizată de familia de receptori TLR este foarte omoloagă cu cea a familiei de receptori IL-1 (IL-1R). Atât TLR, cât şi IL-1R interacţionează cu o proteină adaptor numită „factor de diferenţiere mieloid 88" (MyD88) prin intermediul domeniilor lor Toll interleukine receptor (TIR). Când este stimulat, MyD88 recrutează kinaza asociată receptorului IL-1 (IRAK) către receptor. IRAK este apoi activat prin fosforilare şi se asociază cu factorul 6 asociat receptorului de necroză tumorală (TRAF6), ducând la activarea NF-kB prin kinaza inductoare AT'-kB clasică (NIK) -> IKK -> cale dependentă de IkBo prezentată în Figura 11-3, B.36 Studii recente din aceasta şi alte laboratoare au arătat că reglarea TLR-NF este critică pentru expresia TLR44. IL-1B, IL-6 şi NOS2 în inimă în urma stimulării cu lipopolizaharidă (LPS),37-38 şi că CD-14 şi TLR-4 sunt esenţiale pentru disfuncţia LV mediată de LPS.39-40 Rolul activării TLR în bolile de inimă nu se limitează la semnalizarea indusă de LPS, în măsura în care TLR4 sunt protejate de TLR4, în afară de TLR4. leziunea ischemie-reperfuzie după reperfuzie.41-42 Mai mult, atât dilatarea cât şi mortalitatea VS sunt atenuate la şoarecii knock-out TLR2 şi TL4 în urma ligaturii acute a arterei descendente anterioare stângi.43,44 Astfel, literatura existentă sugerează că semnalizarea TLR poate contribui la inflamaţia miocardică şi remodelarea injury cardiacă.

SUPERFAMILIE DE RECEPTOR TOLL-LIKE/IL-LIKE

SEMNALIZARE TLR4



Familia asemănătoare receptorului IL-1

Familia receptorilor de taxare

TLR4

TRAMVAI

TRAF6

IRAK1

LPS

HSP-60 Paclitaxel Hialuronan și/sau fragmente de fibronectină

MyD88

TIRAP

CH 11

IL-1R SIGIRR IL-1Rel

IL-1RAcP

IL-18R

IL-18RAcP

ST2

IL-1RRP2

TLR1-12

TIGIRR

Q| domeniul TIR

Motivul imunoglobulinei

Motivul repetat bogat în leucină

Ub (tip K63)

NFkB

AP1

RF5

TAK1 TAB2-

TAB3

KKp

KK«

IKKB

IRAK4

Ub
(tip K48)

Ub (tip K63)

TRAF6 TRIF

KKn

TBK1

IRF3

NFkB

NFkB

RF3

**o'**

 **o**

p

**3**

**3**

p

**o**

**o**

**D_**

**O**

**3**

**FIGURA 11-3 Superfamilia de receptori de tip Toll/interleukin-1 (IL-1). A, Membrii superfamiliei de receptori de tip Toll/interleukină-1 (IL-1) împărtăşesc o secvenţă Toll/receptor de interleukină-1 (TIR). Domeniul TIR mediază interacţiunea dintre membrii superfamiliei, în special dimerizarea proteinei receptor-receptor, adaptoradaptor şi receptor-adaptator. Superfamilia de receptori de tip Toll/IL-1 poate fi subdivizată în continuare în familia de receptori de IL-1, familia de receptori Toll şi familia de proteine adaptoare care conţine TIR (panoul din stânga). Subfamilia de tip receptor IL-1 împărtăşeşte caracteristica comună a motivelor de imunoglobuline legate în domeniul extracelular. Membrii acestei familii includ receptorul IL-1 de tip I şi II (IL-1R1 şi IL-1R2), receptorul IL-18 (IL-18R), proteinele lor accesorii IL-1RAcP şi IL-18RAcP şi ST2 şi altele. Membrii subfamiliei receptorilor Toll sunt proteine transmembranare de tip 1 caracterizate prin motive extracelulare**

**de repetare bogate în leucină legate de un domeniu intracelular care conţine TIR (panoul din dreapta). Membrul fondator al acestei familii, Toll, a fost identificat în musca fructului şi s-a remarcat că este necesar pentru polaritatea dorso-ventrală în timpul dezvoltării embrionare.**

**B, Calea de semnalizare a receptorului de tip Toll. (Cheie: AP-1, proteina activatoare 1; HSP-60, proteina şoc termic 60; IkB, inhibitor al factorului nuclear kB; IKKa, inhibitor al factorului nuclear kB kinazei a; IKKft, inhibitor al factorului nuclear kB kinazei-Ş; IKKe, inhibitor al factorului nuclear kB kinazei e; IKKy, inhibitor al factorului nuclear kB kinaza; kinaza asociată cu receptorul 1, IRF3, factor de reglare a interferonului 5, kinaza C-jun, diferenţiere a receptorului K-B; proteine 1, proteina de legare a TAK1, TAB3, proteina 2 şi 3 de legare a TAK1, kinaza 1-activată de creştere a TIR, receptor TIR4, TIRAP; sora factor 6 asociat receptorului TRAM, moleculă adaptor TRIF, interferon care conţine domeniul TIR; Ub, ubiquitin; UB2V1, varianta 1 a enzimei de conjugare a ubiquitinei E2; UBE2N, enzima de conjugare a ubiquitinei E2N (A, Modificat de la Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and roman biomarker. Nat Rev Drug Discov 2008;7:827-840. B, De la Frantz S, Ertl G., Receptorul de boli cardiovasculare în bolile Bauersachs. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007;4:444-454.)**

Motivaţie pentru studierea mediatorilor inflamatori în insuficienţa cardiacă

Interesul pentru înţelegerea rolului mediatorilor inflamatori în insuficienţa cardiacă decurge din observaţia că multe aspecte ale sindromului insuficienţei cardiace pot fi explicate prin efectele biologice cunoscute ale citokinelor proinflamatorii (Caseta 11-2). Adică, atunci când sunt exprimate la concentraţii suficient de mari, cum ar fi cele observate în insuficienţa cardiacă, citokinele sunt suficiente pentru a imita unele aspecte ale aşa-numitului fenotip al insuficienţei cardiace, inclusiv (dar fără a se limita la) disfuncţie progresivă a ventriculului stâng (LV), edem pulmonar, remodelare VS, expresia genei fetale şi cardiomiopatia care deţine insuficienţa cardiacă46. insuficienţa cardiacă progresează, cel puţin parţial, ca urmare a efectelor toxice exercitate de cascadele endogene de citokine asupra inimii şi a circulaţiei periferice. Se subliniază că ipoteza citokinelor nu implică faptul că citokinele cauzează „insuficienţă cardiacă" în sine, ci mai degrabă că supraexprimarea cascadelor de citokine contribuie la progresia bolii a insuficienţei cardiace. La fel ca şi elaborarea neurohormonilor, elaborarea citokinelor poate reprezenta un mecanism biologic care este responsabil pentru agravarea insuficienţei cardiace. Deşi efectele dăunătoare ale citokinelor asupra funcţiei miocardice au primit cea mai mare atenţie până în prezent, se subliniază că citokinele pot produce şi efecte nocive asupra structurii VS (remodelare) şi funcţiei endoteliale. În consecinţă, în secţiunea următoare, vom discuta studiile care formează baza ştiinţifică pentru studierea rolului mediatorilor proinflamatori în inima în deficienţă.

**CASETA 11-2 Efectele nocive ale mediatorilor inflamatori în insuficienţa cardiacă**

**Disfuncţie ventriculară stângă**

Edemul pulmonar la om

Cardiomiopatie la om

Reducerea fluxului sanguin al muşchilor scheletici

Disfuncţia endotelială

Anorexie şi caşexie

Decuplarea receptorului de la adenil ciclază experimental Activarea programului genelor fetale experimental Apoptoza miocitelor cardiace experimental

Efectele citokinelor asupra funcţiei ventriculare stângi

Una dintre semnăturile citokinelor proinflamatorii este capacitatea lor de a deprima funcţia VS. Observaţia iniţială conform căreia citokinele proinflamatorii sunt capabile să moduleze funcţia VS a fost raportată în studii experimentale care au arătat că injecţiile directe de TNF au produs hipotensiune arterială, acidoză metabolică, hemoconcentraţie şi moarte în câteva minute, mimând astfel răspunsul cardiac/hemodinamic observat în timpul şocului septic indus de endotoxină.47 perfuzie.48 Studiile experimentale la şobolani au arătat că concentraţiile circulante de TNF care se suprapun pe cele observate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă au fost suficiente pentru a produce efecte inotrope negative persistente care sunt detectabile la nivelul miocitului cardiac; Mai mult, efectele inotrope negative ale TNF au fost complet reversibile atunci când perfuzia de TNF a fost oprită.45 Studiile ulterioare la şoareci transgenici cu supraexpresie ţintită a TNF în compartimentul cardiac au demonstrat că supraexprimarea ţintită a TNF are ca rezultat scăderea performanţei de ejecţie a VS, care este dependentă de „doza genei" de TNF49-50. efectele inotrope ale TNF au fost rezultatul direct al modificărilor homeostaziei calciului intracelular.51 Tratamentul cu mai mult de 50 U.mL-1 TNF a produs o scădere cu 20% până la 30% a gradului de scurtare celulară (Figura 11-4, A) şi o scădere cu 40% a nivelurilor de vârf de calciu intracelular, Figura B.11-4. Mai mult decât atât, studiile cu plasturi cu plasturi întregi au sugerat că scăderea calciului intracelular nu a fost rezultatul modificărilor curentului de calciu din interior sensibil la tensiune, sugerând că modificările induse de TNF în homeostazia calciului intracelular au fost secundare modificărilor în manipularea reticulară sarcoplasmatică a calciului.51

**Căi de semnalizare pentru efectele inotrope negative ale mediatorilor inflamatori. În ceea ce privește mecanismele potențiale pentru efectele nocive ale TNF asupra funcției VS, literatura sugerează că TNF modulează funcția miocardică prin cel puțin două căi diferite: adică o cale imediată care se manifestă în câteva minute și este mediată de activarea căii sfingomielinazei neutre52 și o cale întârziată pentru a se dezvolta, care necesită zile, ore și 3 zile nioxidice. s-a sugerat, de asemenea, recent că TNF și IL-1 produc efecte inotrope negative indirect prin activarea și/sau eliberarea IL-18, care este un membru descris recent al familiei de citokine IL-1.17 Relevant pentru prezenta discuție este observația că blocarea specifică a IL-18 folosind anticorpul neutralizant IL-18 a dus la o scădere a mărimii infarctului provocat de infarctul de șobolan. căile de semnalizare care sunt responsabile pentru efectele inotrope negative induse de IL-18 nu au fost delimitate, este probabil că acestea se vor suprapune pe cele pentru IL-1, având în vedere că complexul receptorului IL-18 utilizează componente ale lanțului de semnalizare IL-1, inclusiv**

**FIGURA 11-4 Efectul TNF asupra contractilității miocitelor cardiace adulte. A, arată că, în comparație cu celulele martor (bară deschisă), miocitele cardiace tratate cu TNF (barele închise) au dezvoltat o scădere dependentă de concentrație a scurtării celulare. Pretratamentul cu un anticorp neutralizant anti-TNF (bară haşurată) a atenuat complet efectele 200 U/mL TNF asupra scurtării celulelor. Când celulele au fost spălate fără 200 U/mL TNF și lăsate să se recupereze timp de 45 de minute, efectele TNF au fost complet reversibile (bară haşurată). B, Afișează o curbă tipică timp-intensitate pentru luminozitatea fluorescenței în miocite cardiace izolate tratate cu diluant (cercuri deschise) și 200 U/mL tratate cu TNF (triunghiuri închise). După cum se arată, nivelul de vârf al luminozității fluorescenței intracelulare a fost redus în mod izbitor pentru celulele tratate cu 200 U/mL TNF. Inserarea acestei figuri, care ilustrează valorile obținute pentru datele de grup, arată că a existat o scădere cu aproximativ 40% a modificării procentuale a intensității de vârf a luminozității fluorescenței pentru celulele tratate cu TNF. Luate împreună, panourile A și B sugerează că TNF produce efecte inotrope negative în miocite cardiace izolate prin producerea unei modificări a homeostaziei calciului intracelular. (Reprodus cu permisiunea de la Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, et al. Baza celulară pentru efectele inotrope negative ale factorului de necroză tumorală-alfa în inima mamiferelor adulte. J Clin Invest 1993;92:2303-2312.)**

kinaza de activare a IL-1R (IRAK) și factorul 0 asociat receptorului TNF (TRAF-0).17

***Mecanism pentru efectele inotrope negative întârziate ale citokinelor. Observația că citokinele proinflamatorii cresc expresia oxidului de azot (NO) prin transcripția crescută a sintetazei de oxid nitric55 și că atât formele inductibile (NOS2) cât și cele constitutive (NOS3) ale NOS sunt exprimate în miocitele cardiace de șobolan53,50 și în țesutul miocardic uman57, sugerează că NO combinat cu funcția miocardică deprimată503 sugerează suficientă observație503, că NOS/NO au fost responsabile***

***pentru efectele inotrope negative ale citokinelor. Cu titlu de revizuire, NOS1 și NOS3 sunt dependente de calciu/calmodulină și eliberează NO pentru perioade scurte de timp ca răspuns direct la modificările concentrațiilor intracelulare de calciu. Atât NOS1, cât și NOS3 sunt exprimate constitutiv într-o varietate largă de tipuri de celule și sunt activate prin receptor și/sau stimulare fizică.58 Cu toate acestea, în timp ce combinațiile de citokine pot crește activitatea NOS1/NOS3 indirect în 24 de ore prin creșterea sintezei cofactorilor NOS59, citokine indusă de citokine nu a fost observată până acum, în contrast cu activitatea NOS dependentă de calciu, până în prezent nu a fost observată activitatea NOS dependentă de calciu60. NOS, NOS2 este inductibil și este independent de calciu. Mai mult decât atât, nivelurile NOS2 sunt direct reglate în sus de citokine.61 Ceea ce este probabil mai puțin ușor de apreciat, totuși, este că creșterea mediată de citokine a expresiei NOS2 necesită o perioadă de întârziere de la ore până la zile înainte ca NO să fie produs și eliberat. Astfel, deși o creștere a expresiei NOS2 poate explica debutul întârziat al efectelor funcționale mediate de citokine, expresia NOS2 mediată de citokine nu explică cu ușurință efectele inotrope negative mai imediate care au fost raportate pentru TNF, IL-2 și IL-6. Alterări mediate de (cGMP) în homeostazia calciului,62-63 și tocirea mediată de NO a generării de AMPc stimulată de B-adrenergic. Tratamentul miocitelor cardiace adulte (>24 ore) cu mediu de cultură „condiționat" de macrofage activate a produs un defect mediat de NO în funcția contractilă stimulată de izoproterenol. defect mediat de proteine în transducția semnalului B-adrenergic.6***

***Mecanism pentru efectele inotrope negative imediate ale citokinelor. În ceea ce privește mecanismul pentru efectele inotrope negative imediate ale TNF, IL-2 și IL-6, un studiu a furnizat dovezi indirecte în sprijinul punctului de vedere că disfuncția contractilă indusă de TNF-, IL-2 și IL-6 a rezultat din „activitatea îmbunătățită a sintetazei constitutive de oxid nitric (NOS2) în activitatea miocardului prin inducerea NOS64. citokinele nu au fost confirmate de toate laboratoarele.51 Există, totuși, dovezi că activarea mediată de TNF a căii sfingomielinazei neutre poate juca un rol important în mediarea efectelor inotrope negative imediate ale citokinelor.52 Activarea căii sfingomielinazei neutre de către o varietate de liganzi, inclusiv legați de TNF și IL-1, a fost demonstrată pentru a conduce la hidroliză ai NF și la membrană. sfingomielinei, cu generarea rezultată de ceramidă, care poate fi apoi deacilată la sfingozină de către enzima ceramidază.65 Importanța sfingozinei, care este prezentă atât în mușchiul scheletic, cât și în cel cardiac,66 este că, la concentrații suficient de mari, această moleculă poate bloca eliberarea de calciu din receptorul de rianodină, care ar putea oferi o observare anterioară indusă de rianodină67. modificările homeostaziei calciului intracelular sunt secundare modificărilor în manipularea reticulară sarcoplasmatică a calciului.51 Într-adevăr, concentrațiile de sfingozină care au fost induse de TNF în contractarea miocitelor cardiace au fost suficiente pentru a produce efecte inotrope negative și modificări ale homeostazei intracelulare a calciului care au fost similare calitativ și cantitativ cu cele observate cu TNF singur.***

Efectele citokinelor asupra structurii ventriculare stângi

Remodelarea cardiacă contribuie la dezvoltarea şi progresia insuficienţei cardiace (vezi capitolele 8 şi 15). Cu toate acestea, mecanismele care contribuie la modificările structurale care stau la baza remodelării cardiace progresive sunt doar parţial înţelese. După cum se arată în Caseta 11-3, mediatorii inflamatori au o serie de efecte importante care pot juca un rol important în procesul de remodelare a VS, inclusiv hipertrofia miocitelor68, modificări ale expresiei genelor fetale49, degradarea matricei extracelulare45,69 şi pierderea progresivă a miocitelor prin apoptoză. șobolani, a existat o modificare dependentă de timp a LV

**CASETA 11-3 Efectele mediatorilor inflamatori asupra remodelării ventriculare stângi**

**Modificări în biologia miocitelor**

Hipertrofia miocitelor

Anomalii contractile

Expresia genelor fetale

**Alterarea în matricea extracelulară**

Activarea MMP

Degradarea matricei

Fibroză

**Pierderea progresivă a miocitelor**

Necroză

Apoptoza

dimensiune care a fost însoțită de degradarea progresivă a matricei extracelulare.45 În al doilea rând, studii recente la șoareci transgenici cu supraexpresie țintită a TNF au arătat că acești șoareci dezvoltă o dilatare progresivă a LV. De exemplu, Sivasubramanian şi colab. au arătat că o linie de șoarece transgenic care a supraexprimat TNF în compartimentul cardiac a trecut de la un fenotip concentric de hipertrofie VS la un fenotip LV dilatat pe o perioadă de observație de 12 săptămâni (Figura 11-5).69 Descoperiri similare au fost raportate şi de Kubota şi colab. Disfuncția LV şi dilatarea LV la șoarecii transgenici cu supraexprimare țintită a TNF în inimă. În ceea ce privește mecanismele care sunt implicate în dilatarea VS indusă de TNF, s-a sugerat că activarea indusă de TNF a metaloproteinazelor matriceale este responsabilă pentru acest efect.69 După cum se arată în Figura 11-6, a existat o pierdere progresivă a colagenului fibrilar în inimile şoarecilor transgenici care supraexprimă TNF în compartimentul cardiac. Studiile ulterioare au sugerat că pierderea de colagen fibrilar a fost secundară activării crescute a MMP-urilor. Dizolvarea țesăturii de colagen fibrilar care înconjoară miocitele cardiace individuale şi leagă miocitele între ele ar

fi de aşteptat să permită rearanjarea ("alunecarea") fasciculelor miofibrilare în peretele ventricular.72 În plus faţă de TNF, s-a dovedit că membrul superfamiliei înrudit TWEAK are efecte importante ale remodelării cardiace. Într-un studiu recent, nivelurile circulante crescute de TWEAK induse prin expresia genelor transgenice sau mediate de adenoviral la şoareci au dus la remodelarea progresivă a LV cu disfuncţie cardiacă severă ulterioară (Figura 11-7), care a fost independentă de semnalizarea TNF. Deşi mecanismele pentru dilatarea LV mediată de TWEAK nu au fost pe deplin elucidate, s-a demonstrat că TWEAK activează NF kB, activează programul genelor fetale şi provoacă hipertrofia miocitelor cardiace printr-un mecanism dependent de FN14.

S-a demonstrat că supraexprimarea TNF cu restricţie cardiacă duce la apoptoza progresivă a miocitelor cardiace (Figura 11-8) şi subţierea peretelui VS (vezi Figura 11-5, C).73 Studiile mecaniciste au arătat că semnalizarea susţinută a TNF a dus la activarea căii intrinseci a morţii celulare, ceea ce duce la creşterea nivelurilor citozolice, stomatologice/cromomice/cistosolice/cromologice. HtrA2 şi activarea caspazelor 3 şi 9. Supraexprimarea vizată a Bcl-2 a tocit activarea căii intrinseci şi a prevenit subţierea peretelui VS; cu toate acestea, Bcl-2 a atenuat doar parţial apoptoza miocitelor cardiace. Studiile ulterioare au arătat că caspaza 8 a fost activată şi că Bid a fost scindat la tBid, sugerând că calea extrinsecă a fost activată concomitent.74 Astfel, inflamaţia miocardică susţinută duce la activarea căilor multiple de moarte celulară care contribuie la apoptoza progresivă a miocitelor cardiace şi la supraexpresia negativă a semnalului cardiac restricţionat la şoareci cu remodelare cardiacă limitată a TNF74. prin administrarea de anakinra, un receptor pentru IL-1 uman recombinant

Tip sălbatic

MHCsTNF

CH 11

**FIGURA 11-5 Remodelarea LV la şoarecii transgenici de control şi TNF. A, Imagini RMN reprezentative pe axa scurtă ale şoarecilor transgenici de control şi TNF la 4 şi 12 săptămâni. B, Date de grup pentru modificarea orificiului volumului diastolic (EDV) VS de la 4 la 12 săptămâni. C, date de grup pentru schimbarea pliului din raza VS la peretele VS la vârsta de 4, 8 şi 12 săptămâni (* = P <0,05). (De la Engel D, Peshock R, Armstrong RC şi colab. Apoptoza miocitelor cardiace provoacă remodelare cardiacă adversă la şoarecii transgenici cu supraexpresie ţintită a TNF. AmJ Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H1303-H1311.)**

**FIGURA 11-6 Efectele exprimării susţinute a citokinelor proinflamatorii asupra ultrastructurii miocardice şi a conţinutului de colagen. Panourile AC prezintă micrografii electronice cu transmisie reprezentative la martorii de littermate (A) şi şoarecii transgenici TNF la vârsta de 4 (B) şi 8 săptămâni (C). Micrografiile electronice de transmisie de la şoarecii de control al littermate la 4 săptămâni (A) au evidenţiat o matrice liniară caracteristică de sarcomer şi miofibrilă. În contrast,**

**miofibrila la şoarecii transgenici TNF în vârstă de 4 săptămâni a fost mai puţin organizată, s-a observat pierderea înregistrării sarcomeriei în multe dintre secţiuni (Figura 11-3, B). Anomaliile ultrastructurale la şoarecii transgenici TNF au fost şi mai mult exagerate la şoarecii transgenici TNF în vârstă de 12 săptămâni, care au arătat o pierdere semnificativă a înregistrării sarcomerului şi dezordinea miofibrilei (C). Panourile DF prezintă micrografii electronice de scanare reprezentative la martorii de littermate (D) şi şoarecii transgenici TNF la vârsta de 4 (E) şi 8 săptămâni (F). Panoul E arată că a existat o pierdere semnificativă de colagen fibrilar la şoarecii transgenici TNF la vârsta de 4 săptămâni, în comparaţie cu martorii de aşternut (D). Cu toate acestea, pe măsură ce şoarecii transgenici TNF îmbătrânesc (12 săptămâni), a existat o creştere evidentă a conţinutului de colagen fibrilar miocardic. G, ilustrează conţinutul de colagen miocardic determinat prin colorarea roşie picro Sirius. A existat o pierdere a conţinutului de colagen miocardic la vârsta de 4 săptămâni la şoarecii transgenici TNF, care a fost urmată ulterior de o creştere progresivă a conţinutului de colagen miocardic la vârsta de 8 şi 12 săptămâni. (Din Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer K, et al. Remodelarea ventriculară stângă la şoareci transgenici cu supraexpresie restrictivă cardiacă a factorului de necroză tumorală. Circulation 2001;104:826-831.)**

Tip sălbatic

MHCsTNF

LA

DIMENSIUNEA DIASTOLICA VS

SCURTARE FRACȚIONALĂ

CH 11

o> 8 -

&)

E

4-

12-

100-

0

>

£

CD

40-

20

80-

60-

0

1 2 3 4 5 6

Timp, luni

**Activarea mediatorilor inflamatori în insuficienţa cardiacă**

**FIGURA 11-7 Efectele TWEAK asupra structurii şi funcţiei VS. A, Inimi întregi reprezentative şi secţiuni longitudinale colorate cu tricrom de la şoareci de tip sălbatic şi transgenici care supraexprimă un construct TWEAK de lungime completă (fl-TWEAK) (Cheie: LV, ventricul stâng; RV, ventricul drept; LA, atriul stâng). B, Creşterea raporturilor greutate inimă-greutate corporală la şoarecii fl-TWEAK în comparaţie cu şoarecii de tip sălbatic (WT). C, Creşterea greutăţii plămânilor umed-uscat la şoarecii fl-TWEAK în comparaţie cu şoarecii WT. D, dimensiunea diastolică LV şi scurtarea fracţionată la şoarecii WT şi fl-TWEAK. E, curbele de supravieţuire Kaplan Meier pentru şoarecii WT şi fl-TWEAK demonstrând o mortalitate crescută la şoarecii fl-TWEAK. (* = P <0,01) (Modificat din Jain M, Jakubowski A, Cui L, et al. Un nou rol pentru factorul de necroză tumorală inductor slab al apoptozei (TWEAK) în dezvoltarea disfuncţiei şi insuficienţei cardiace. Circulation 2009;119:2058-2068.)**

antagonistul a dus, de asemenea, la scăderea apoptozei miocitelor cardiace, scăderea remodelării VS şi îmbunătăţirea funcţiei VS într-un model de infarct de şobolan.75 Studiile in vitro pe miocite cardiace de şobolan au demonstrat că anakinra a inhibat activitatea caspazei 1 şi 9 şi a prevenit apoptoza într-un model simulat de ischemie75. Este de aşteptat ca apoptoza miocitelor cardiace să contribuie la creşterea stresului peretelui VS (adică nepotrivirea postsarcină) şi, prin urmare, la condiţiile de încărcare nefavorabile susţinute ale inimii, contribuind astfel la decompensarea cardiacă progresivă. Astfel, activarea excesivă a citokinelor proinflamatorii poate contribui la remodelarea VS printr-o varietate de mecanisme diferite care implică atât componentele miocitare, cât şi non-miocitare ale miocardului.

**Interacţiuni între sistemul renină-angiotensină şi citokinele proinflamatorii în remodelarea cardiacă adversă. Deşi sistemele neurohormonale şi de citokine au fost**

**considerate sisteme biologice distincte din punct de vedere funcţional, studii recente sugerează că aceste două sisteme se pot regla reciproc, cu rezultatul că sistemele neurohormonale şi citokinelor pot participa la buclele de feed forward pozitive care contribuie la remodelarea cardiacă negativă. În timp ce angiotensina II a fost văzută în mod tradiţional ca un neurohormon circulant care a stimulat constricţia celulelor musculare netede vasculare, eliberarea de aldosteron din glanda suprarenală, reabsorbţia sodiului în tubul renal şi/sau ca un stimul pentru creşterea miocitelor sau fibroblastelor cardiace, devine din ce în ce mai evident faptul că diferite tipuri de celule angiotensine II provoacă răspunsuri diferite de tipuri de celule inflamatorii II. De exemplu, angiotensina II activează NF kB, 77 care este esenţial pentru iniţierea expresiei coordonate a componentelor clasice ale răspunsului inflamator miocardic, inclusiv exprimarea crescută a citokinelor proinflamatorii, oxidului nitric, chemokinelor şi moleculelor de adeziune celulară.78. printr-o cale dependentă de NF kB.79 Figura 11-10 arată că tratamentul cu angiotensină II a dus la o creştere rapidă a ARNm de TNF (vezi Figura 11-10, A) şi sinteza proteinelor (vezi Figura 11-10, B) în inimile izolate perfuzate cu tampon. Stimularea miocitelor cardiace adulte izolate cu angiotensină II a dus la o creştere de aproximativ trei ori a biosintezei proteinei TNF în decurs de 1 oră şi o creştere de aproximativ cincisprezece ori a biosintezei proteinei TNF în 24 de ore, sugerând că creşterea biosintezei TNF în inima intactă a fost mediată, cel puţin parţial, la nivelul miocitului. Efectele angiotensinei II asupra ARNm-ului TNF şi sintezei proteinelor au fost mediate exclusiv prin receptorul angiotensinei de tip 1, în măsura în care pretratamentul cu antagonistul receptorului angiotensinei de tip 1 losartan a abolit complet efectele angiotensinei II asupra biosintezei TNF, în timp ce pretratamentul cu receptorul angiotensină de tip 1 nu a avut efect asupra receptorului angiotensină de tip 192. biosinteza TNF indusă de angiotensină II (vezi Figura 11-10, B). Acest studiu a mai arătat că efectele angiotensinei II asupra biosintezei miocardice a TNF au fost dependente de activarea NF kB mediată de protein kinaza C.79**

Există, de asemenea, dovezi din ce în ce mai mari că mediatorii inflamatori sunt capabili de a regla în sus diferite componente ale sistemului renină-angiotensină într-o varietate de ţesuturi de mamifere,

inclusiv inima. Ca un exemplu recent, studiile care utilizează şoareci transgenici cu supraexprimare a TNF cu restricţie cardiacă au arătat că supraexprimarea ţintită a TNF duce la o creştere a nivelurilor de peptidă angiotensină II în inimă.80 Acest studiu a examinat în serie mai multe componente ale sistemului renină-angiotensină, inclusiv angiotensinogen, renină, angiotensinogen, renina, angiotensină-conversia (ECA) şi nivelurile de agiotensină II şi enzimă. linie de şoarece transgenic cu supraexprimare a TNF cu restricţie cardiacă. A existat o creştere semnificativă a nivelurilor de ARNm ACE (Figurile 11-11, A şi 11-11, B) şi a activităţii ACE (vezi Figura 11-11, C) şi niveluri crescute de peptidă angiotensină II (vezi Figura 11-11, D) în inimile şoarecilor transgenici TNF în comparaţie cu martorii de aşternut. Foarte important, expresia reninei şi angiotensinogenului nu a fost crescută la şoarecii transgenici TNF în comparaţie cu martorii littermate. Astfel, acest studiu

a sugerat că nivelurile crescute ale nivelurilor de peptidă angiotensină II la şoarecii transgenici TNF a fost în principal rezultatul creşterii activităţii ACE, spre deosebire de activarea crescută a componentelor mai proximale ale sistemului renină-angiotensină, şi anume renină şi angiotensinogen. Acest studiu a arătat, de asemenea, că activarea sistemului renină-angiotensină a fost semnificativă funcţional la şoarecii transgenici TNF. Adică, tratamentul şoarecilor transgenici TNF de la 4 până la 8 săptămâni cu losartan a atenuat semnificativ hipertrofia cardiacă, fibroza miocardică şi apoptoza miocitelor cardiace la şoarecii transgenici TNF.80 Luate împreună, aceste observaţii sugerează că interacţiunile dintre sistemul renină-angiotensină şi mediatorii inflamatori pot contribui la remodelarea cardiacă.

Efectele mediatorilor proinflamatori asupra funcţiei endoteliale

În plus faţă de efectele mediatorilor inflamatori asupra structurii şi funcţiei cardiace, există tot mai multe dovezi că concentraţiile de mediatori inflamatori care există în insuficienţa cardiacă sunt suficiente pentru a contribui la disfuncţia endotelială. Rolul funcţional al TNF în modularea funcţiei endoteliale a fost sugerat în studiile lui Agnoletti şi colab., care au demonstrat că serul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă a indus apoptoza şi a diminuat sintetaza endotelială constitutivă de oxid nitric în celulele endoteliale ale venei ombilicale umane. Rolul disfuncţiei endoteliale induse de TNF este susţinut în continuare de studiile lui Anker şi colab.82, care au arătat că nivelurile circulante de TNF se corelează invers cu fluxul sanguin de vârf la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, independent de vârstă, fracţia de ejecţie, vârful de oxigen şi, astfel, ar putea contribui la asocierea consumului NYHA, în funcţie de clasa TNF, slăbiciune/oboseală a muşchilor scheletici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În cele din urmă, într-un studiu clinic recent care a folosit un antagonist solubil de TNF (etanercept) pentru a neutraliza TNF, a existat o îmbunătăţire pe termen scurt a fluxului sanguin mediat de antebraţ care a fost complet reversibilă după încetarea terapiei.83

Studii clinice care vizează mediatorii inflamatori în insuficienţa cardiacă

Având în vedere că nivelurile ridicate de citokine proinflamatorii imită multe aspecte ale fenotipului insuficienţei cardiace şi că efectele nocive ale mediatorilor inflamatori sunt potenţial reversibile odată ce inflamaţia dispare, cercetătorii au folosit o varietate de abordări diferite pentru a antagoniza mediatorii inflamatori în insuficienţa cardiacă (Tabelul 11-1). După cum se arată în Figura 11-11, efectele biologice ale mediatorilor proinflamatori pot fi antagonizate prin abordări transcripţionale sau translaţionale sau prin aşa-numiţii modificatori ai răspunsului biologic care leagă şi/sau neutralizează mediatorii solubili (de exemplu, TNF sau IL-1B). În plus, există câteva noi „strategii imunomodulatoare” care modifică nivelurile inflamatorii

Diluant

TNF

Min 0 30 60 90 120 150 180 AT2a A^a

**FIGURA 11-9 Biosinteza TNF miocardică indusă de angiotensină II în inima adultului. A, expresia ARNm TNF (testul de protecţie a RNazelor) a fost evaluată ex vivo în inimi Langendorff tratate cu diluant şi tampon cu angiotensină II (10-7 M) (până la 180 min), în prezenţa sau absenţa PD123319 10-6 M, un antagonist sau antagonist al receptorului AT2 (antagonist AT2-antagonist M) (AT1a). B, Producţia miocardică de proteină TNF a fost evaluată în superfuzatele inimilor tratate cu angiotensină II utilizând ELISA în prezenţa sau absenţa pretratamentului PD123319 (10-6 M) sau losartan (10-6 M). Panoul principal din Figura 11-1, B, arată efectele dependente de doză ale angiotensinei II (10-10 M până la 10-5 M), în timp ce insertul arată cursul de timp (până la 180 min) pentru sinteza proteinei TNF după stimularea fie cu diluant (cercuri solide), fie cu triunghiuri 10-7 M Ang-II (open). (Cheie: AT|a = antagonist receptor AT1 [losartan]; AT2a = antagonist receptor AT2 [PD123319]) (* = P <.05 şi ** = P <.01 în comparaţie cu inimile tratate cu diluant). (Din Kalra D, Sivasubramanian N, Mann DL. Angiotensina II induce biosinteza factorului de necroză tumorală în inima mamiferelor adulte printr-o cale dependentă de protein kinaza C. Circulation 2002;105:2198-2205.)**

mediatori prin multiple mecanisme. În secţiunea care urmează, vom trece în revistă studiile clinice care au vizat mediatorii inflamatori în insuficienţa cardiacă.

**Suprimarea transcripţională a citokinelor proinflamatorii. Studiile experimentale au arătat că agenţii care cresc nivelurile de cAMP previn acumularea de ARNm de TNF, în mare parte prin blocarea activării transcripţionale a TNF.84 Pentoxifilina este un agent derivat din xantină despre care se ştie că inhibă transcripţia şi translaţia TNF. Până în prezent, 144 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă au fost trataţi cu pentoxifilină în studii clinice randomizate.85-88 După cum se arată în tabelul 11-1, două studii pe pacienţi cu cardiomiopatie dilatată au examinat pacienţi cu insuficienţă cardiacă de clasa II şi III NYHA,85-80, în timp ce un al treilea studiu a examinat pacienţi cu insuficienţă cardiacă de clasa IV NYHA a fost de asemenea utilizaţi în clasa IV NYHA. cu boală cardiacă ischemică.88 Utilizarea pentoxifilinei a fost asociată cu o îmbunătăţire semnificativă a clasei funcţionale NYHA şi/sau a fracţiei de ejecţie VS în toate studiile. În special, efectele benefice au fost observate în toate clasele NYHA de insuficienţă cardiacă, la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi nonischemică şi la pacienţii trataţi cu inhibitori ACE şi p-blocante. Relevant pentru prezenta discuţie, efectele benefice asupra funcţiei cardiace în unele dintre studii au fost însoţite de scăderea nivelurilor plasmatice circulante de TNF.89 Cu toate acestea, este important să recunoaştem că pentoxifilina este un inhibitor nespecific al**

**fosfodiesterazelor şi că efectele benefice ale acestor agenţi ar putea fi fără legătură cu proprietăţile imunomodulatoare ale acestui medicament.**

Talidomida (aN-ftalimidoglutarimidă) este o altă clasă de medicamente care poate fi utilă în suprimarea producţiei de TNF. Talidomida inhibă selectiv producţia de TNF în monocite,90 dar nu are niciun efect asupra producţiei de IL-1B, IL-0 sau factor de stimulare a coloniilor de granulocite/macrofage (GM-CSF). Talidomida pare să reducă nivelurile de TNF prin creşterea degradării ARNm;91 cu toate acestea, mecanismele de acţiune ale talidomidei rămân neclare şi au fost raportate rezultate contradictorii cu privire la efectele sale asupra nivelurilor de citokine in vivo. Pe baza proprietăţilor sale imunomodulatoare, talidomida a fost studiată în insuficienţa cardiacă. Într-un studiu deschis de creştere a dozei, talidomida a fost sigură şi potenţial eficientă atunci când a fost utilizată la doze mai mici.92 Cu toate acestea, toxicitatea limitatoare a dozei a fost observată la doi pacienţi (50 şi 200 mg/zi). A existat o creştere semnificativă a distanţei de mers pe jos de 0 minute şi o tendinţă (P = 0,10) către îmbunătăţirea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng şi a calităţii vieţii după 12 săptămâni de terapie de întreţinere cu talidomidă.92 Într-un studiu mai amplu controlat cu placebo, pe 50 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă de clasa II-III NYHA secundară unei fracţiuni cardiomiopatice ischemice sau non-ischemice decât ejecţii LV. 40%, tratamentul cu până la 200 mg/zi de talidomidă timp de 12 săptămâni a dus la o creştere a fracţiei de ejecţie a VS şi o scădere a volumului telediastolic VS.93 Aceste modificări salutare au fost însoţite de o scădere a nivelurilor circulante ale metaloproteinazei matriceale 2, dar o creştere a nivelului circulant de TNF. Efectul talidomidei asupra fracţiei de ejecţie VS a fost observat într-un grad mai mare la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă, care au fost capabili să tolereze doze mai mari de talidomidă.93

**Suprimarea translaţională a citokinelor proinflamatorii. Dexametazona, despre care se crede că suprimă în primul rând biosinteza TNF la nivel translaţional, poate bloca, de asemenea, biosinteza TNF la nivel transcripţional.94 Unul dintre cele mai timpurii studii de utilizare a acestui tip de abordare a fost realizat de Parrillo şi colab.95, care a randomizat 102 pacienţi la tratament cu prednison (00 mg pe zi) sau placebo. După 3 luni de terapie, ei au observat o creştere a fracţiei de ejecţie de peste 5% la 53% dintre pacienţii cărora li s-a administrat prednison, în timp ce doar 27% dintre controale au avut o îmbunătăţire semnificativă a fracţiei de ejecţie (P = 0,005). În general, fracţia medie de ejecţie a crescut cu 4,3% ± 1,5% în grupul cu prednison, comparativ cu 2,1% ± 0,8% în grupul de control (P = 0,054). Pacienţii au fost apoi clasificaţi prospectiv în două subgrupuri randomizate separat. Pacienţii „reactivi" au avut infiltraţie fibroblastică sau limfocitară sau depunere de imunoglobuline la biopsia endomiocardică, o scanare pozitivă cu galiu sau o viteză crescută de sedimentare a eritrocitelor, iar pacienţii „nereactivi" nu au avut niciuna dintre aceste caracteristici. La 3 luni, 07% dintre pacienţii reactivi care au primit prednison au avut o îmbunătăţire a funcţiei VS, în comparaţie cu 28% dintre martorii reactivi (P = 0,004). În schimb, pacienţii nereactivi nu s-au îmbunătăţit semnificativ cu prednison (P = 0,51). Deşi nivelurile specifice de citokine nu au fost măsurate în acest studiu, datele lor sugerează că pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică pot avea o**

**oarecare îmbunătăţire atunci când li se administrează o doză mare de prednison zilnic.**

***Abordări anticitokine ţintite folosind „modificatori de răspuns biologic". Au fost luate două abordări ţintite diferite pentru a antagoniza selectiv proinflamatorii***

citokine la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (Tabelul 11-1). În prima abordare, cercetătorii au folosit un receptor TNF uman recombinant care acţionează ca o „momeală" şi împiedică legarea TNF la receptorii săi înrudiţi de pe celulele ţintă. A doua abordare care a fost folosită a fost un anticorp monoclonal himeric care se leagă şi neutralizează TNF circulant.

**Receptori TNF solubili. Etanercept (Enbrel) este o proteină de fuziune modificată genetic, dimerizată, compusă din doi receptori TNF p75 şi o porţiune IgG1:Fc. Pe baza studiilor preclinice timpurii care au arătat că etanerceptul a fost suficient pentru a inversa efectele inotrope negative nocive ale TNF in vitro96 şi in vivo45, o serie de studii clinice de fază I au fost efectuate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la avansată. Aceste studii timpurii pe termen scurt pe un număr mic de pacienţi au arătat îmbunătăţiri ale calităţii vieţii, distanţei de mers pe jos de 6 minute şi performanţei de ejecţie VS în urma tratamentului cu etanercept timp de până la 3 luni.97-98 După aceasta, au fost iniţiate două studii clinice multicentrice folosind etanercept la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa II-IV NYHA. Procesul din America de Nord, intitulat Randomized Etanercept North American Strategy**

CH 11

**o'**

**o**

p

**3**

**3**

p

**o**

**o**

**D_**

**O**

**3**

Modificat din Aukrust P, Yndestad A, Ueland T et al. Studii antiinflamatorii în insuficienţa cardiacă cronică. Heart Fail Monit 2006;5:2-9.

*10% dintre pacienţii din GISSI-HF au o FE >40%.

*Notă: ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor angiotensinei II; BB, blocant al receptorilor ^-adrenergici; IgIV, imunoglobulină intravenoasă; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; lună, luni; na, nu este disponibil; ns, nespecificat, NYHA, New York Heart Association; QoL; calitatea vieţii.*

Study AntagoMsm of CytokinEs (RENAISSANCE; n = 900) şi studiul din Europa şi Australia intitulat .Research into Etanercept Cytokine Antagonism in Ventricular Dysfunction (RECOVER; n = 900), au fost ambele studii de calitate a vieţii care au folosit un compozit clinic evaluat la 24 de săptămâni. Scorul clinic compus clasifică pacienţii ca fiind mai buni, mai rău sau la fel după o intervenţie clinică pe baza evaluării pacientului şi a medicului la sfârşitul studiului.99 Ambele studii au avut modele de studii paralele, dar au fost diferite în dozele de etanercept care au fost utilizate în cele două studii; adică, RENAISSANCE a folosit doze de 25 mg de două ori pe săptămână şi 25 mg de trei ori pe săptămână, în timp ce RECOVER a folosit doze de 25 mg o dată pe săptămână şi 25 mg de două ori pe săptămână). Un al treilea studiu, care a folosit datele reunite de la RENAISSANCE (dozare de două ori pe săptămână şi de trei ori pe săptămână) şi RECOVER (doză doar de două ori pe săptămână), denumit Evaluare mondială randomizată a etanerceptului (RENEWAL; n = 1500), a avut un obiectiv primar compozit al mortalităţii de toate cauzele şi al spitalizării pentru insuficienţă cardiacă. Pe baza regulilor de oprire prespecificate, ambele studii au fost încheiate prematur din cauza lipsei de beneficiu: nu a existat nicio diferenţă semnificativă între placebo şi etanercept în ceea ce priveşte modificarea scorului clinic compus atât la RENAISSANCE (P = 0,17) cât şi la RECOVER (P = 0,34) (Figura 11-12, A). Mai mult, în analiza

grupată prespecificată în RENEWAL, nu a existat niciun efect al etanerceptului asupra obiectivului primar (vezi Figura 11-12, B) al decesului sau al spitalizării cu insuficienţă cardiacă cronică (raportul de risc = 1,1, IC 95% 0,91 până la 1,33, P = 0,33). o doză de etanercept pe săptămână a părut să se descurce puţin mai bine decât pacienţii care iau o doză de etanercept o dată pe săptămână în RECOVER, cu rapoarte de risc pentru spitalizare deces/insuficienţă cardiacă de 0,87 (P = 0,45) şi, respectiv, 1,01 (P = 0,97). În schimb, pacienţii RENAISSANCE cărora li s-a administrat etanercept de două ori pe săptămână au prezentat un risc crescut de 1,21 (P = 0,17) de spitalizare de deces/insuficienţă cardiacă, comparativ cu placebo, în timp ce pacienţii cărora li s-a administrat doza de trei ori pe săptămână au avut un raport de risc puţin mai rău de 1,23 (P = 0,13). Analiza componentelor scorului clinic compus din studiul RENAISSANCE a arătat că a existat o proporţie semnificativ mai mare de pacienţi trataţi cu etanercept (29%, P < 0,04) care se aflau în categoria înrăutăţită la 24 de săptămâni în comparaţie cu un grup placebo (20%); totuşi, această diferenţă nu a fost observată în studiul RECOVER. Diferenţa dintre rezultatele clinice dintre RECOVER şi RENAISSANCE poate fi legată, cel puţin parţial, de durata diferită a urmăririi în cele două studii. Pacienţii din RECOVER au primit etanercept pentru un timp mediu de 5,7 luni, în timp ce pacienţii din RENAISSANCE au primit etanercept timp de 12,7 luni. Trebuie subliniat faptul că aceste studii au fost oprite prematur; dacă li s-ar fi permis să continue până la finalizare, riscurile ar fi putut fi mai rele. Pe baza acestor constatări, informaţiile de prescriere pentru etanercept au fost actualizate şi sugerează acum că medicii sunt precauţi în utilizarea etanerceptului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

**Anticorpi monoclonali. Infliximab (Remicade) este un anticorp monoclonal himeric constând dintr-un fragment Fab murin modificat genetic (care leagă TNF uman) fuzionat la o porţiune FC umană a IgG1 umană. Deşi infliximab s-a dovedit a fi eficient în boala Crohn şi artrita reumatoidă, nu au existat studii preclinice, nici studii clinice precoce de fază I care să susţină utilizarea acestui agent în insuficienţa cardiacă. Studiul Anti-TNF-a Therapy Against CHF (ATTACH) a fost un studiu de fază II pe 150 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă moderată până la avansată (clasa NYHA III, IV).101 Obiectivul principal al studiului ATTACH a fost scorul clinic compus descris anterior.99 Pacienţii au fost randomizaţi pentru a primi trei perfuzii intravenoase separate de infliximа şi 15 mg/kg la doze de bază (15 mg/kg) 2 şi 4 săptămâni, urmată de o evaluare a compozitului clinic la 14 şi 28 săptămâni. Deşi acest proces a fost finalizat, analiza datelor agregate a relevat**

rate crescute de mortalitate şi spitalizare pentru insuficienţă cardiacă, în special în grupul care a primit cea mai mare doză de infliximab (Figura 11-13). Până la 38 de săptămâni de urmărire, nouă pacienţi cu infliximab au murit (doi în grupul cu 5 mg/kg şi şapte în grupul cu 10 mg/kg), comparativ cu doar un deces în grupul placebo. Pe baza acestor constatări, informaţiile de prescriere pentru infliximab au fost modificate şi acum se recomandă ca tratamentul cu infliximab să fie întrerupt la pacienţii cu agravare a insuficienţei cardiace şi ca tratamentul cu infliximab să nu fie iniţiat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

***De ce au eşuat terapiile anti-TNF direcţionate în studiile de insuficienţă cardiacă? Având în vedere multitudinea de date preclinice şi studiile clinice timpurii care au sugerat un rol al antagonismului TNF în insuficienţa cardiacă, rezultatele negative ale studiilor clinice au fost descurajatoare. În ciuda acestei afirmaţii, analiza datelor agregate din studiile clinice permite o perspectivă asupra potenţialelor motive pentru care aceste studii au fost negative. Este important să recunoaştem că nici studiile cu etanercept, nici studiul cu infliximab nu au fost neutre (adică, niciun efect): adică, în ambele studii au existat dovezi pentru agravarea dependentă de doză şi timp a insuficienţei cardiace şi/sau agravarea rezultatelor. Aceasta, la rândul său, sugerează că agenţii biologici utilizaţi în studii fie au avut efecte intrinseci în sine, fie, alternativ, că antagonismul TNF are efecte nefaste în stabilirea insuficienţei cardiace. În ceea ce priveşte***

Prima explicaţie, subliniază faptul că infliximabul îşi exercită efectele, cel puţin parţial, prin fixarea complementului în celulele care exprimă TNF pe membrană. După cum se arată în Figura 11-14, A, infliximabul este direct citotoxic pentru celulele care exprimă TNF pe membrană. În timp ce acest tip de acţiune biologică poate fi benefică în eliminarea celulelor T activate în boala Crohn, este probabil să fie în mod evident dăunătoare în cazul insuficienţei cardiace, în care miocitele care nu exprimă TNF pe membranele celulare. Studiul susţine punctul de vedere conform căruia infliximab a fost în mod evident dăunător. După cum se arată în Figura 11-14, B, a existat o creştere a nivelurilor plasmatice de TNF imunoreactiv în momentul tratamentului cu infliximab la 2 şi 6 săptămâni şi după ultima doză de infliximab la 6 săptămâni. Deşi cercetătorii au atribuit creşterea nivelurilor de TNF legării infliximabului de TNF în circulaţie, această explicaţie nu explică creşterea uimitoare de douăzeci şi cinci de ori a nivelurilor de TNF de la 10 la 28 de săptămâni, când nivelurile de infliximab scădeau sub nivelurile detectabile. O explicaţie alternativă pentru creşterea nivelurilor de TNF după infliximab a fost că a existat leziuni tisulare în curs secundare activării complementului în inimă şi că creşterea de douăzeci şi cinci de ori a nivelurilor de TNF a fost ca răspuns la creşterea leziunii cardiace şi că creşterea nivelurilor de TNF şi/sau creşterea leziunilor tisulare au fost responsabile pentru creşterea numărului de spitalizări şi decese cu insuficienţă cardiacă în grupul tratat cu infliximab.

FIGURA 11-14 Proprietăţile biologice ale infliximabului. A, Infliximab (cA2 G1) este citotoxic pentru celulele care exprimă TNF pe membranele lor celulare (TNF+), în timp ce nu este citotoxic pentru celulele care nu exprimă TNF pe membranele lor (SP2/O). Mecanismul efectelor citotoxice ale infliximabului a fost demonstrat utilizând fragmente F(ab)2 de infliximab, cărora le lipseşte domeniul Fc şi, prin urmare, nu pot fixa complementul. După cum se arată, fragmentul F(ab)2 al infliximabului nu a fost citotoxic pentru celulele TNF+. B, Nivelurile de TNF imunoreactiv la pacienţii cărora li s-a administrat placebo şi infliximab (10 mg/kg) sunt afişate în raport cu nivelurile circulante ale infliximabului (datele sunt retrase din figurile 2 şi 4101). Liniile orizontale punctate ilustrează limitele superioare şi inferioare ale ferestrei terapeutice pentru infliximab. (A, Modificat din Scallon BJ, Moore

MA, Trinh H, et al. Anticorpul monoclonal himeric anti-TNF-alfa cA2 leagă TNF-alfa transmembranar recombinant şi activează funcţiile efectoare imune. Cytokine 1995; 7:251-259. B, Modificat de la Chung ES, Packer M-blind K RandomH, şi colab. Studiu pilot controlat cu placebo al infliximab, un anticorp monoclonal himeric împotriva factorului de necroză tumorală-a, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă: rezultatele studiului privind terapia anti-TNF împotriva insuficienţei cardiace congestive (ATTACH) Circulation 2003; 107:3133-3140.)

Proteinele care leagă citokinele, cum ar fi etanercept, au, de asemenea, activitate biologică intrinsecă şi, în anumite situaţii, pot acţiona ca agonişti ai citokinei pe care o leagă.103 Ca un caz concret, în studiile pe oameni, etanerceptul acţionează ca o proteină purtătoare care stabilizează TNF şi are ca rezultat acumularea de concentraţii mari de TNF imunoreactiv la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu insuficienţă cardiacă. 11-15, A).104 După cum se arată în Figura 11-15, B, TNF complexat la etanercept nu rămâne strâns legat, ci mai degrabă se disociază cu o rată de oprire extrem de rapidă (~620 msec).105 Creşterea nivelurilor circulante de TNF legat de etanercept combinată cu ratele rapide de dezactivare a TNF ale TNF-ului reprezentat de etanercept poate duce la creşterea bioactivităţii reprezentate de etanercept. 11-15, C.104 Această creştere a bioactivităţii TNF care a fost observată experimental şi poate fi secundară unei schimbări în echilibrul dintre monomerii, dimerii şi trimerii TNF în favoarea homotrimerilor TNF mai activi biologic, în virtutea capacităţii etanerceptului de a stabiliza TNF în activul său funcţional.

CH 11

Etanercept (M)

0)

E

49,5 KDa-

32,5 KDa-

18,5 KDa-

■*-TNF monomer

-«-TNF trimer

dimer TNF

Etanercept (M)

**FIGURA 11-15 Proprietăţile biologice ale etanerceptului. A, Etanercept (5 mg/m2) creşte nivelurile circulante ale TNF imunoreactiv la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. B, Analiza cinetică a legării TNF la etanercept utilizând tehnologia biosenzorului de rezonanţă plasmonială de suprafaţă (test BIAcore124). Etanercept a fost expus la 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 16,63, 3,90 şi 1,95 nM de TNF, iar cinetica legării TNF a fost determinată de decăderea semnalului luminos după legarea de vârf la etanercept. Rata de oprire a TNF din etanercept a fost determinată a fi de 620 msec. C, Etanercept creşte bioactivitatea TNF. Animalele au fost inoculate cu bacterii şi nivelurile de bioactivitate a TNF au fost măsurate la momentele de timp indicate. Bioactivitatea TNF a atins vârful la 90 de minute după inocularea bacteriană, dar a fost nedetectabilă la momente ulterioare. Şoarecii trataţi cu etanercept după inoculare bacteriană au arătat o reducere semnificativă a nivelului de bioactivitate maximă a TNF; cu toate acestea, după cum s-a arătat, bioactivitatea TNF a fost prelungită semnificativ de etanercept. Şoarecii care au primit etanercept după inoculare bacteriană urmată de un anticorp de neutralizare anti-TNF (TN3), au avut o durată mai scurtă a bioactivităţii TNF. Săgeata indică momentul administrării anticorpului neutralizant anti-TNF. D, Efectele etanerceptului asupra stabilităţii TNF.**

**Panoul superior: o concentraţie fixă de 125I-TNF a fost incubată cu concentraţii crescânde de etanercept (8 x 10-14 M - 6,25 x 10-10 M) sau diluant, urmată de reticulare şi autoradiografie. Săgeţile prezintă monomeri, dimeri şi trimeri TNF. Reţineţi că etanerceptul creşte masa de TNF homotrimeric. Panoul inferior: datele grupului au fost exprimate ca raportul dintre TNF trimeric şi monomeric, iar rezultatele au fost afişate ca schimbarea de pliere a acestui raport în raport cu celulele tratate cu diluant. (A, Modificat de la Mann DL, Bozkurt B, Torre-Amione G, şi colab. Efectul etanerceptului solubil al antagonistului TNF asupra bioactivităţii şi stabilităţii factorului de necroză tumorală. Clin TranslSci 2008;1:142-145. B, reprodus cu permisiunea de la Frishman JI, Edwards CK MG III, Sonnenberg factor Tumor et al. Interleukina-8 indusă de (TNF)-alfa în culturile de sânge uman discriminează neutralizarea de către receptorii solubili p55 şi p75 J Infect Dis 2000; 182:1722-1730, Modificat de la Evans TJ, Moyes D, Carpenter A, şi efectul protector al receptorului neglobulin-75-75. Proteinele de fuziune G într-un model animal de sepsis gram-negativ.J Exp Med 1994;180:2173-2179 2008;1:142-145.)**

forma homotrimerică (Figura 11-15, D). Astfel, panourile de la A la D din Figura 11-15 arată că etanerceptul poate, în anumite situaţii, să acţioneze ca un „antagonist stimulator.103" În timp ce efectele biologice menţionate mai sus ale etanerceptului ar putea să nu fie problematice în artrita reumatoidă, în care TNF este încapsulat într-un spaţiu articular şi sunt circulante periferice cu insuficienţă cardiacă relativ scăzută (comparile TNF sunt relativ scăzute) inexistentă106, este de aşteptat ca o creştere a nivelurilor circulante de TNF biologic activ la un pacient cu insuficienţă cardiacă să producă agravarea insuficienţei cardiace, din toate motivele prezentate la începutul acestui capitol (vezi Caseta 11-2).

***Strategii imunomodulatoare. O abordare alternativă pentru ţintirea componentelor specifice ale cascadei inflamatorii este de a folosi strategii care atenuează răspunsul inflamator sistemic al diferitelor componente. Până acum, două abordări diferite au fost folosite în studiile insuficienţei cardiace: imunoglobulina intravenoasă şi terapia de modulare imună (IMT). Subiectul imunoadsorbţiei este revizuit în capitolul 24 (a se vedea Aukrust şi colab.107 pentru o revizuire recentă).***

**Imunoglobulina intravenoasa. Terapia cu imunoglobulină intravenoasă (IVIG) a fost încercată într-o gamă largă de afecţiuni mediate imun, cum ar fi sindromul Kawasaki, dermatomiozita, scleroza multiplă şi, cel mai recent, cardiomiopatia dilatativă (Capitolul 24), în care rezultatele iniţiale au fost încurajatoare. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 20 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă ischemică şi neischemică din clasa II-IV NYHA cu o fracţie de ejecţie VS mai mică de 40%, tratamentul lunar cu IgIV timp de 6 luni a dus la o creştere semnificativă a fracţiei de ejecţie VS de la 26% la 31%, independent de cauza insuficienţei cardiace. mediatori**

**IL-10, antagonistul receptorului IL-1 (IL-1Ra) şi receptorii solubili de TNF şi o scădere uşoară a TNF plasmatic, sugerând că IVIG a evocat**

un efect net antiinflamator. Spre deosebire de aceste rezultate încurajatoare, terapia de inducţie cu IgIV în studiul IMAC (Intravenous in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy) la pacienţii cu cardiomiopatie cu debut recent (<6 luni) şi o fracţie de ejecţie VS mai mică de 40% nu a demonstrat niciun efect semnificativ asupra fracţiei de ejecţie VS în comparaţie cu un placebo. fracţia de ejecţie de la 23% la 42% în braţul placebo, ceea ce ar fi făcut dificilă arătarea unei creşteri semnificative statistic a fracţiei de ejecţie VS în braţul de tratament. Mai mult, au existat diferenţe importante în strategiile de dozare a IVIG în IMAC şi studiul lui Gullestad şi colab. Adică, în timp ce ambele studii au folosit terapia de inducţie (un total de 2 g/kg IgIV), în studiul realizat de Gullestad şi colab., a fost administrată şi terapia de întreţinere (perfuzii lunare [0,4 g/kg] pentru un total de 5 luni). Astfel, un posibil motiv pentru rezultatele diferite în aceste două studii este că terapia de întreţinere cu IgIV este necesară pentru o perioadă lungă de timp, aşa cum s-a observat în alte tulburări inflamatorii cronice.

**Terapia de modulare imună (IMT). Terapia de modulare a imunităţii (IMT; Celacade; Vasogen, Inc.) utilizează un dispozitiv medical (sistemul de tratare a sângelui VC7000) pentru a expune o probă de sânge la o combinaţie de factori de stres fizicochimici ex vivo. Proba de sânge tratată este apoi administrată intramuscular împreună cu anestezicul local aceluiaşi pacient de la care este obţinută proba. Tensiunile fizico-chimice la care este supusă proba de sânge autolog sunt cunoscute că iniţiază sau facilitează moartea celulelor apoptotice. Absorbţia celulelor apoptotice de către macrofage are ca rezultat o reglare în jos a citokinelor proinflamatorii, inclusiv TNF, IL-1|3 şi IL-8, şi o creştere a producţiei de citokine antiinflamatoare, inclusiv TGF-|3 şi IL-10.110. Studii recente au arătat că IMT duce la o scădere a producţiei de antiinflamatorii proinflamatorii şi o scădere corespunzătoare a producţiei de antiinflamatoare. citokine la subiecţii umani.111 Având în vedere că există un dezechilibru între citokinele proinflamatorii şi antiinflamatorii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă112, IMT poate restabili acest echilibru mai mult spre normal. Într-un studiu recent care a folosit Celacade la 73 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă moderată, anchetatorii au remarcat că, în comparaţie cu grupul placebo, grupul care a primit Celacade a înregistrat mult mai puţine spitalizări sau decese. Scăderea ratei evenimentelor în braţul de tratament a fost susţinută şi de îmbunătăţirea calităţii vieţii şi a clasificării clinice NYHA.113 Pe baza rezultatelor încurajatoare ale studiilor timpurii, studiul pivot ACCLAIM (Advance Chronic Heart Failure Clinical Assessment of Immune Modification) a fost efectuat pe 2426 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă ischemică II-IV şi insuficienţă cardiacă dichimică NYHA. athy.114 Pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi Celacade (n = 1213) sau placebo (n = 1213) prin injecţie intragluteală în zilele**

**1, 2, 14 şi la fiecare 28 de zile după aceea. Obiectivul principal în acest studiu bazat pe evenimente a fost compusul dintre timpul până la deces din orice cauză sau prima spitalizare din motive cardiovasculare. După cum se arată în Figura 11-16, A, nu a existat nicio diferenţă semnificativă între pacienţii trataţi cu Celacade şi placebo în ceea ce priveşte obiectivul principal al studiului, care a fost decesul din orice cauză sau spitalizarea cardiovasculară (raportul de risc 0,92; IC 95% 0,80 la 1,05; P = 0,22). Cu toate acestea, într-un subgrup prespecificat de pacienţi cu insuficienţă cardiacă NYHA II (vezi Figura 11-16, B) şi la cei fără antecedente de infarct miocardic anterior (vezi Figura 11-16, C) Celacade a fost asociat cu un 39% (0,61; 95% CI 0,46 până la 0,80; P = 0,5703; până la 0,95; P = 0,02) reducerea riscului de evenimente ale obiectivului primar, ceea ce sugerează că IMT poate avea un rol ca tratament potenţial pentru pacienţii selectaţi fără antecedente de infarct miocardic (clasa NYHA II-IV) şi/sau pacienţii cu insuficienţă cardiacă mai uşoară (clasa II NYHA).**

CH 11

**FIGURA 11-17 Biosinteza colesterolului şi efectele benefice (fond gri) şi adverse (fond verificat) în aval ale tratamentului cu statine. eNOS, oxid nitric sintază endotelial; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; LPS, lipopolizaharid; NF m$, factor nuclear kappa B; PI3, fosfatidilinozitol-3; PP, pirofosfat. (Din Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Baza experimentală şi clinică pentru utilizarea statinelor la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi nonischemică. J Am Coll Cardiol 2008;51:415-426.)**

**Statine. Petele au o varietate de efecte pleiotrope, inclusiv inhibarea răspunsurilor inflamatorii, biodisponibilitatea crescută a oxidului nitric, funcţia endotelială îmbunătăţită şi proprietăţi antioxidante. Pe lângă inhibarea sintezei colesterolului, statinele scad, de asemenea, produşii intermediari din calea mevalonatului, inclusiv izoprenoide, cum ar fi farnesil pirofosfat (farnesil-PP) şi geranilgeranil pirofosfat (geranilgeranil-PP), care au fost legate de activarea căilor de semnalizare din aval mediate de Ras-17, respectiv Rho111. Familia de proteine Ras este responsabilă pentru proliferarea şi hipertrofia celulelor, în timp ce familia de proteine Rho este importantă pentru generarea de superoxid, inflamaţie şi formarea citoscheletului. Inhibarea Rho a fost, de asemenea, legată de expresia crescută a sintezei endoteliale de oxid nitric, care are un efect benefic asupra funcţiei endoteliale prin creşterea producţiei de oxid nitric. Deşi mecanismul este mai puţin clar, statinele activează, de asemenea, calea fosfatidilinozitol 3p-kinaza/Akt, care este cuplată cu căile de semnalizare citoprotectoare.115 În modelele experimentale, statinele au atenuat remodelarea VS şi au îmbunătăţit performanţa de ejecţie VS fără a afecta direct dimensiunea infarctului. Atenuarea remodelării VS a fost atribuită scăderii hipertrofiei miocitelor cardiace, scăderii activării metaloproteinazelor matriceale şi scăderii fibrozei.115 Este important că statinele s-au dovedit, de asemenea, că promovează angiogeneza, mobilizează celulele progenitoare endoteliale ale măduvei osoase şi conduc la reglarea scăderii a angiotensinei de tip 1, care poate avea un efect suplimentar asupra receptorilor de angiotensină de tip 1, care poate avea efecte benefice asupra oricărui receptor cardiac. remodelare.115**

Mai multe analize retrospective ale studiilor clinice sau baze de date observaţionale au sugerat că utilizarea statinelor la pacienţii cu boală coronariană fie a scăzut incidenţa insuficienţei cardiace, fie a redus mortalitatea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cunoscută. Având în vedere efectele benefice cunoscute ale statinelor asupra rezultatelor bolii coronariene şi prevalenţa ridicată a bolii cardiace ischemice în studiile cu insuficienţă cardiacă, aceste constatări nu sunt poate atât de surprinzătoare. Cu toate acestea, o analiză post-hoc prespecificată a TNT (Treating to New Targets), în care pacienţii cu boală coronariană au fost randomizaţi la 10 mg/zi sau 80 mg/zi de atorvastatină şi apoi urmaţi pentru o medie de 4,9 ani pentru evenimentele coronariene tradiţionale (deces, infarct miocardic non-fatal), a arătat că pacienţii cu insuficienţă cardiacă anterioară au avut o rată mai mică de insuficienţă cardiacă. istoric de insuficienţă cardiacă care au fost trataţi cu 80 mg/zi de atorvastatină în comparaţie cu grupul tratat cu 10 mg/zi (raport de risc, 0,87; interval de încredere 95%, 0,64 la 1,16; P = 0,34). Scăderea numărului de spitalizări cu insuficienţă cardiacă a fost puţin probabil secundară unei reduceri a evenimentelor coronariene intermediare, în măsura în care o treime dintre pacienţii internaţi pentru insuficienţă cardiacă prezentau dovezi de angină pectorală sau infarct miocardic premergător în timpul perioadei de studiu.116 În plus faţă de aceste studii retrospective,

mai multe studii prospective mici care au evaluat efectele statinelor asupra non-mortalităţii şi asupra altor criterii de evaluare a efectelor surografice şi a parametrilor clinici. biomarkeri ai inflamaţiei) susţin, de asemenea, efectele benefice ale statinelor în insuficienţa cardiacă (revizuite în Ramasubbu şi colab.117).

Pe baza rezultatelor acestor studii promiţătoare, au fost efectuate mai multe studii clinice mari cu rosuvastatina la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Studiul Rosuvastatin Impact on Ventricular Remodeling Cytokines and Neurohormones (UNIVERSE) a examinat efectele rosuvastatinei (40 mg/zi) asupra remodelării VS la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă ischemică şi neischemică. efecte asupra dimensiunii VS, fracţiei de ejecţie VS sau neurohormonilor. Descoperiri similare au fost raportate în studiul Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA), în care 5011 pacienţi (>60 de ani) cu insuficienţă cardiacă din clasa funcţională II-IV NYHA de cauză ischemică au fost randomizaţi la 10 mg/zi de rosuvastatină faţă de placebo. obiectivul final (Figura 11-18, A), care a fost un compus al decesului din cauze cardiovasculare, infarct miocardic nonfatal sau accident vascular cerebral nefatal (HR 0,92, IC 95% 0,83 până la 1,02; P = 0,12). În plus, nu au existat diferenţe semnificative în mai multe dintre obiectivele secundare, inclusiv mortalitatea de orice cauză (HR 0,95; 95% CI 0,86 până la 1,05; P = 0,31) şi evenimentele coronariene (HR 0,92; 95% CI 0,82 până la 1,04; P = 0,18), în ciuda unei scăderi semnificative a colesterolului circulant şi a scăderii scăzute a colesterolului. Proteina C reactivă (CRP). Aceste rezultate au fost surprinzătoare având în vedere efectele benefice cunoscute ale statinelor asupra evenimentelor coronariene la pacienţii cu boală coronariană. Cu toate acestea, acesta

DECES DIN CAUZA CV, IMI NEFATAL,
AVC NEFATAL

TOATE PROVOCĂ MOARTE

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 2285 | 2180 | 2085 | 1987 | 1913 | 1841 | 1744 | 1436 | 1055 | 523 |
| Rosuvastatin | 2289 | 2202 | 2115 | 2028 | 1935 | 1848 | 1750 | 1397 | 1045 | 518 |

**FIGURA 11-18 Rezultatele studiilor CORONA şi GISSI-HF. A, estimări Kaplan-Meier ale unui compozit de deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic nonfatal sau accident vascular cerebral nefatal în studiul CORONA. B, estimări Kaplan-Meier ale tuturor cauzelor de deces în studiul GISSI-HF. (A, De la Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, şi colab. Rosuvastatin la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă sistolica. N Engl J Med 2007;357:2248-2261. B, De la Gissi-HF Investigators. Efectul rosuvastatinului la**

**pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (trial GISSI): placet dublu-blind, controlat aleatoriu proces Lancet 2008;372: 1231-1239.)**

este de remarcat faptul că rata evenimentelor aterotrombotice a fost relativ scăzută în studiul CORONA şi că majoritatea deceselor au fost cauzate de moarte subită sau de agravarea insuficienţei cardiace, ceea ce reflectă faptul că populaţia de pacienţi a fost formată din pacienţi cu insuficienţă cardiacă simptomatică, mai degrabă decât boala arterială coronariană simptomatică. Astfel, obiectivul final compozit primar al studiului CORONA poate să nu fi surprins efectele benefice ale rosuvastatinei la acest grup vârstnic de pacienţi cu insuficienţă cardiacă avansată. Şi într-adevăr, tratamentul cu rosuvastatină a dus la o scădere semnificativă a spitalizărilor cu insuficienţă cardiacă, care a fost un obiectiv secundar prespecificat în studiul CORONA, terminând astfel speculaţiile că tratamentul cu statine ar putea duce la agravarea insuficienţei cardiace. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insuffi cienza cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) a investigat eficacitatea şi siguranţa rosuvastatinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa II-IV NYHA, indiferent de cauză şi/sau fracţia de ejecţie VS. 2289), şi a fost urmărit pentru o medie de 3,9 ani. Obiectivele principale ale studiului au fost timpul până la deces sau internarea la spital din motive cardiovasculare. După cum se arată în Figura 11-18, B, nu a existat nicio diferenţă semnificativă în probabilitatea decesului de orice cauză la pacienţii care au fost trataţi cu rosuvastatină în comparaţie cu grupul placebo (HR ajustat 1,00, IC 95,5% 0,898 la 1,122, P = 0,943). În plus, nu a existat nicio diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte obiectivul compozit al decesului sau al admiterii la spital din motive cardiovasculare (HR ajustat 1,01, IC 99% 0,908 până la 1,112, P = 0,903). De notat, 10% din populaţia totală din GISSI-HF a avut o fracţie de ejecţie VS mai mare de 40%. Deşi acest subgrup a fost prea mic pentru a trage concluzii definitive cu privire la efectele statinelor în insuficienţa cardiacă cu o FE păstrată, nu au existat diferenţe de rezultate între acest subgrup în comparaţie cu rezultatele pentru grupul general. Într-un braţ paralel al studiului GISSI-HF, pacienţii randomizaţi cu insuficienţă cardiacă clasa II-IV NYHA au primit acizi graşi polinesaturaţi (PUFA) n-3 sau un placebo (vezi capitolul 24). Acest braţ al GISSI-HF a arătat că a existat o scădere mică, dar semnificativă statistic, a decesului de orice cauză în grupul tratat cu PUFA n-3 în comparaţie cu grupul placebo (HR ajustat 0,91, IC 95,5% 0,833 până la 0,998], P = 0,041). S-a înregistrat şi o reducere a numărului de spitalizări din motive cardiovasculare (HR ajustat 0,92, IC 99% 0,849 la 0,999, P = 0,009), ridicând posibilitatea ca suplimentarea alimentară cu acizi graşi polinesaturaţi să poată beneficia pacienţii cu insuficienţă cardiacă.121 Astfel, luate împreună, rezultatele studiilor cu rol primar nu susţin aleatoriu pentru tratarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu statine. Nu poate fi abordat în prezent dacă rezultatele negative ale acestor studii sunt secundare proprietăţilor hidrofile ale rosuvastatinei sau o adevărată lipsă a beneficiului tratamentului cu statine la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În consecinţă, statinele nu trebuie utilizate ca tratament primar pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă în afara ghidurilor de practică curente pentru tratamentul bolii coronariene.

Rezumat și perspective de viitor

În prezenta revizuire ne-am concentrat pe dovezi clinice și experimentale recente care sugerează că mediatorii inflamatori joacă un rol în progresia bolii în insuficiența cardiacă, în virtutea efectelor nocive pe care aceste molecule le exercită asupra inimii și circulației periferice. După cum sa discutat, concentrațiile relevante din punct de vedere patofiziologic ale acestor molecule imită multe aspecte ale așa-numitului fenotip al insuficienței cardiace la animalele de experiment, inclusiv disfuncția VS, dilatarea VS, activarea expresiei genelor fetale, hipertrofia miocitelor cardiace și apoptoza miocitelor cardiace (vezi Caseta 11-2). Astfel, analog cu rolul propus pentru neurohormoni, citokinele proinflamatorii par să reprezinte o altă clasă distinctă de molecule active biologic care pot contribui la progresia insuficienței cardiace. Cu toate acestea, încercările timpurii de a transpune aceste informații pe lângă pat nu numai că au fost dezamăgitoare, dar au dus în multe cazuri la agravarea insuficienței cardiace. În timp ce o interpretare a acestor constatări este că mediatorii inflamatori nu sunt ținte viabile în insuficiența cardiacă, pe baza argumentelor delimitate anterior, punctul de vedere compensator este că pur și simplu nu am vizat mediatorii proinflamatori cu agenți care să poată fi utilizați în siguranță în contextul insuficienței cardiace sau, alternativ, că vizarea unei singure componente a cascadei inflamatorii nu este suficientă ca și complexă în insuficiența cardiacă. Mai mult, este important să recunoaștem că toate terapiile aprobate în prezent pentru insuficiența cardiacă cronică, inclusiv terapia de resincronizare cardiacă (vezi capitolul 47), au un efect net benefic asupra elaborării mediatorilor inflamatori.122 În consecință, în studiile viitoare poate fi necesar să se utilizeze biomarkeri pentru a selecta

**182 de pacienți cu insuficiență cardiacă care au inflamație continuă în ciuda terapiei medicale optime. Într-adevăr, o declarație de consens recentă I de la Comitetul de cercetare de traducere al Asociației de insuficiență cardiacă a Societății Europene de Cardiologie a sugerat că este posibil să nu existe o cale inflamatorie comună care să caracterizeze toate diferitele forme de insuficiență cardiacă, iar CH 11 că, în continuare, ar fi important să se elaboreze abordări antiinflamatorii specifice pentru diferite tipuri și stadii de insuficiență cardiacă și să se determine formele specifice ale insuficienței cardiace activate. în ciuda începutului nefavorabil cu abordări antiinflamatorii țintite, strategiile care utilizează molecule mici care au un spectru larg de proprietăți antiinflamatorii și/sau strategii imunomodulatoare care restabilesc echilibrul rețelelor de gene proinflamatorii și antiinflamatorii sunt în prezent evaluate (de exemplu, pentraxinele, inhibitorii PI3Ky, lectinele de legare a manozei și alții). Ca și în cazul tuturor abordărilor terapeutice în insuficiența cardiacă, singura modalitate de a răspunde cu adevărat la întrebarea dacă aceste tipuri de strategii antiinflamatorii vor avea vreo valoare adăugată în insuficiența cardiacă este prin studii clinice bine concepute.**

REFERINȚE

Inferior, R. (1669). Tractatus de corde: de motu & colore sagnuinus et chyli in eum tran- fitu. Londra: Jacobi Alleftry.

Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., şi colab. (1990). Niveluri circulante crescute ale factorului de necroză tumorală în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 223, 236-241.

Wiley, SR şi Winkles, JA (2003). TWEAK, un membru al superfamiliei TNF, este o citokină multifuncţională care leagă receptorul TweakR/Fn14. Cytokine Growth Factor Rev, 14, 241-249.

Pomerantz, BJ, Reznikov, LL, Harken, AH şi colab. (2001). Inhibarea caspazei 1 reduce disfuncţia ischemică miocardică umană prin inhibarea IL-18 şi IL-1beta. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 2871-2876.

Sanada, S., Hakuno, D., Higgins, LJ, et al. (2007). IL-33 şi ST2 cuprind un sistem de semnalizare critic indus biomecanic şi cardioprotector. J Clin Invest, 117, 1538-1549.

Gulick, TS, Chung, MK, Pieper, SJ şi colab. (1989). Interleukina 1 şi factorul de necroză tumorală inhibă răspunsul p-adrenergic al miocitelor cardiace. Proc Natl Acad Sci USA, 86, 6753-6757.

Torre-Amione, G., Kapadia, S., Lee, J., et al. (1995). Expresia şi semnificaţia funcţională a receptorilor factorului de necroză tumorală în miocardul uman. Circulation, 92, 1487-1493.

Torre-Amione, G., Kapadia, S., Lee, J., et al. (1996). Factor de necroză tumorală-a şi receptori ai factorului de necroză tumorală în inima umană defectuoasă. Circulation, 93, 704-711.

Ramani, R., Mathier, M., Wang, P., et al. (2004). Inhibarea căilor mediate de receptorul 1 al factorului de necroză tumorală are efecte benefice într-un model murin de remodelare postischemică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287, H1369-H1377.

Olsson, I., Lantz, M., Nilsson, E., şi colab. (1989). Izolarea şi caracterizarea unei proteine de legare a factorului de necroză tumorală din urină. Eur J Haematol, 42, 270-275.

Deswal, A., Petersen, NJ, Feldman, AM şi colab. (2001). Citokine şi receptori de citokine în insuficienţa cardiacă avansată: o analiză a bazei de date de citokine din studiul vesnari-none (VEST). Tiraj, 103, 2055-2059.

Chorianopoulos, E., Heger, T., Lutz, M., şi colab. (2010). Proteina de 14 kDa inductibilă de FGF (Fn14) este reglată prin calea kinazei RhoA/ROCK în cardiomiocite şi mediază activarea factorului nuclear-kappaB prin TWEAK. Basic Res Cardiol 105; 301-313.

Jain, M., Jakubowski, A., Cui, L., et al. (2009). Un nou rol al inductorului slab al apoptozei, asemănător factorului de necroză tumorală (TWEAK) în dezvoltarea disfuncţiei şi insuficienţei cardiace. Tiraj, 119, 2058-2068.

Dinarello, CA (1996). Bazele biologice pentru interleukina-1 în boală. Blood, 87, 2095-2147.

Francis, SE, Holden, H., Holt, CM, et al. (1998). Interleukina-1 în miocard şi arterele coronare ale pacienţilor cu cardiomiopatie dilatată. J Mol Cell Cardiol, 30, 215-223.

Dinarello, CA (1991). Interleukina-1. În A. Thomson (Ed.), Manualul de citokine. Boston: Academic Press.

Dinarello, CA (1999). Interleukina-18. Methods, 19, 121-132.

Raeburn, CD, Dinarello, CA, Zimmerman, MA, et al. (2002). Neutralizarea IL-18 atenuează disfuncţia miocardică indusă de lipopolizaharide. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 283, H650-H657.

Born, TL, Thomassen, E., Bird, TA şi colab. (1998). Clonarea unei noi subunităţi de receptor, AcPL, necesară pentru semnalizarea interleukinei-18. J Biol Chem, 273, 29445-29450.

Kakkar, R. şi Lee, RT (2008). Calea IL-33/ST2: ţintă terapeutică şi biomarker nou. Nat Rev Drug Discov, 7, 827-840.

Sabatine, MS, Morrow, DA, Higgins, LJ, et al. (2008). Roluri complementare pentru biomarkerii tulpinii biomecanice ST2 şi peptida natriuretică de tip B prohormon N-terminal la pacienţii cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST. Tiraj, 117, 1936-1944.

Hirano, T. (1991). Interleukina-6. În A. Thomson (Ed.), Manualul de citokine. Boston: Academic Press.

Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H., et al. (1986). ADN complementar pentru o nouă interleukină umană (BSF-2) care induce limfocitele B să producă imunoglobulină. Nature, 324, 73-78.

Finkel, MS, Hoffman, RA, Shen, L., şi colab. (1993). Interleukina-6 (IL-6) ca mediator al miocardului uluit. Am J Cardiol, 71, 1231-1232.

Sehgal, PB (1996). Citokine de tip interleukină-6 in vivo: biodisponibilitate reglată. Proc Soc Exp Biol Med, 213, 238-247.

Eiken, HG, Oie, E., Damas, JK, et al. (2001). Exprimarea genei miocardice a factorului inhibitor al leucemiei, interleukina-6 şi glicoproteina 130 în insuficienţa cardiacă umană în stadiu terminal. Eur J Clin Invest, 31, 389-397.

Talwar, S., Squire, IB, Downie, PF, et al. (2000). Cardiotrofina-1 circulantă crescută în insuficienţa cardiacă: relaţie cu parametrii disfuncţiei sistolice ventriculare stângi. Clin Sci (Londra), 99, 83-88.

Hirota, H., Yoshida, K., Kishimoto, T., et al. (1995). Activarea continuă a gp130, o componentă receptor de transducere a semnalului pentru citokinele înrudite cu interleukina 6, provoacă hipertrofie miocardică la şoareci. Proc Natl Acad Sci USA, 92, 4862-4866.

Yoshida, K., Taga, T., Saito, M., et al. (1996). Întreruperea ţintită a gp130, un traductor de semnal comun pentru familia de citokine interleukinei 6, duce la tulburări miocardice şi hematologice. Proc Natl Acad Sci USA, 93, 407-411.

Aukrust, P., Ueland, T., Muller, F., et al. (1998). Niveluri circulante crescute de chemokine CC la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 97, 1136-1143.

Frantz, S., Ertl, G., & Bauersachs, J. (2008). Semnalizarea receptorului de tip Toll în inima ischemică. Front Biosci, 13, 5772-5779.

Chao, W. (2009). Semnalizarea receptorului de tip Toll: un modulator critic al supravieţuirii celulare şi a leziunii ischemice în inimă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 296, H1-H12.

Mann, DL (2001). Factorul de necroză tumorală şi miocardita virală: linia fină dintre răspunsurile imune înnăscute şi inadecvate în inimă. Circulation, 103, 626-629.

Cowan, DB, Poutias, DN, del Nido, PJ, et al. (2000). Activarea independentă de CD14 a transducţiei semnalului cardiomiocitelor de către endotoxina bacteriană. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 279, H619-H629.

Frantz, S., Kelly, RA şi Bourcier, T. (2001). Rolul TLR-2 în activarea factorului nuclear-kappa B prin stresul oxidativ în miocitele cardiace. J Biol Chem, 276, 5197-5203.

Li, M., Carpio, DF, Zheng, Y., şi colab. (2001). Un rol esenţial al căii receptorului NF-kappa B/toll-like în inducerea expresiei genelor inflamatorii şi de reparare a ţesuturilor de către celulele necrotice. J Immunol, 166, 7128-7135.

Frantz, S., Kobzik, L., Kim, YD, şi colab. (1999). Expresia Toll4 (TLR4) în miocitele cardiace din miocardul normal şi cu eşec. J Clin Invest, 104, 271-280.

Baumgarten, G., Knuefermann, P., Nozaki, N., et al. (2001). Expresia in vivo a mediatorilor proinflamatori în inima adultului după administrarea de endotoxină: rolul receptorului toll-like-4. J Infect Dis, 183, 1617-1624.

Nemoto, S., Vallejo, JG, Knuefermann, P., et al. (2002). Disfuncţia ventriculară stângă indusă de lipopolizaharide de Escherichia coli: rolul receptorului-4 toll-like în inima mamiferelor adulte. Am J Physiol, 282, H2316-H2323.

Knuefermann, P., Nemoto, S., Misra, A., et al. (2002). Şoarecii cu deficit de CD14 sunt protejaţi împotriva inflamaţiei cardiace induse de lipopolizaharide şi a disfuncţiei ventriculare stângi. Circulation, 106, 2608-2615.

Sakata, Y., Dong, JW, Vallejo, JG, et al. (2007). Receptorul Toll-like 2 modulează funcţia ventriculară stângă în urma leziunii de ischemie-reperfuzie. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292, H503-H509.

Oyama, J., Blais, C., Jr., Liu, X., et al. (2004). Reducerea leziunii miocardice-ischemie-reperfuzie la şoarecii cu deficit de receptor 4 toll-like. Circulaţie, 109, 784-789.

Shishido, T., Nozaki, N., Yamaguchi, S., et al. (2003). Toll-like receptor-2 modulează remodelarea ventriculară după infarctul miocardic. Circulaţie, 108, 2905-2910.

Riad, A., Jager, S., Sobirey, M., et al. (2008). Toll-like receptor-4 modulează supraviețuirea prin inducerea remodelării ventriculare stângi după infarctul miocardic la șoareci. J Immunol, 180, 6954-6961.

Bozkurt, B., Kribbs, S., Clubb, FJ, Jr., et al. (1998). Concentrațiile relevante din punct de vedere patofiziologic ale factorului de necroză tumorală-a promovează disfuncția ventriculară stângă progresivă și remodelarea la șobolani. Circulation, 97, 1382-1391.

Seta, Y., Shan, K., Bozkurt, B., și colab. (1996). Mecanisme de bază în insuficiența cardiacă: ipoteza citokinelor. J Card Fail, 2, 243-249.

Tracey, KJ, Beutler, B., Lowry, SF și colab. (1986). Șoc și leziuni tisulare induse de cachectina umană recombinantă. Science, 234, 470-474.

Natanson, C., Eichenholz, PW, Danner, RL, et al. (1989). Provocările de endotoxină și factor de necroză tumorală la câini simulează profilul cardiovascular al șocului septic uman. J Exp Med, 169, 823-832.

Kubota, T., McTiernan, CF, Frye, CS, et al. (1997). Cardiomiopatie dilatată la șoarecii transgenici cu supraexpresie specifică cardiacă a factorului de necroză tumorală-alfa. Circ Res, 81, 627-635.

Franco, F., Thomas, GD, Giroir, BP și colab. (1999). Imagistica prin rezonanță magnetică și evaluarea invazivă a dezvoltării insuficienței cardiace la șoarecii transgenici cu expresia miocardică a factorului de necroză tumorală-alfa. Circulation, 99, 448-454.

Yokoyama, T., Vaca, L., Rossen, RD, et al. (1993). Baza celulară pentru efectele inotrope negative ale factorului de necroză tumorală-alfa în inima mamiferelor adulte. J Clin Invest, 92, 2303-2312.

Oral, H., Dorn, GW, II, & Mann, DL (1997). Sfingozina mediază efectele inotrope negative imediate ale factorului de necroză tumorală-alfa în miocitul cardiac de mamifer adult. J Biol Chem, 272, 4836-4842.

Balligand, JL, Ungureanu, D., Kelly, RA, et al. (1993). Funcția contractilă anormală din cauza inducerii sintezei de oxid nitric în miocitele cardiace de șobolan urmează expunerea la mediu condiționat de macrofage activat. J Clin Invest, 91, 2314-2319.

Mallat, Z., Heymes, C., Corbaz, A., et al. (2004). Dovezi pentru modificarea căii interleukinei 18 (IL)-18 în insuficiența cardiacă umană. FASEB J, 18, 1752-1754.

Schulz, R., Nava, E., & Moncada, S. (1992). Inducerea și potențiala relevanță biologică a unei sintetaze de oxid nitric independent de Ca2+ în miocard. Brit J Pharmacol, 105, 575-580.

Balligand, JL, Kelly, RA, Marsden, PA, et al. (1993). Controlul funcţiei celulelor musculare cardiace printr-un sistem de semnalizare endogen de oxid nitric. Proc Natl Acad Sci USA, 90, 347-351.

De Belder, AJ, Radomski, MW, Why, HJF, et al. (1993). Activităţile oxidului nitric sintetazei în miocardul uman. Lancet, 341, 84-86.

Kelly, RA, Ballingand, JL şi Smith, TW (1996). Oxidul nitric şi funcţia cardiacă. Circ Res, 79, 363-380.

Rosenkranz-Weiss, P., Sessa, WC, Milstien, S., şi colab. (1994). Reglarea sintezei de oxid nitric de către citokine proinflamatorii în celulele endoteliale ale venei ombilicale umane. J Clin Invest, 223, 2236-2243.

Roberts, AB, Vodovotz, Y., Roche, NS, et al. (1992). Rolul oxidului nitric în efectele antagoniste ale factorului de creştere transformator-b şi interleukinei-1b asupra ratei de bătaie a miocitelor cultivate. Mol Endocrinol, 6, 1921-1930.

Stuehr, DJ, Cho, HJ, Kwon, NS şi colab. (1991). Purificarea şi caracterizarea sintetazei oxid nitric macrofagilor induse de citokine: o flavoproteină care conţine FAD şi FMN. Proc Natl Acad Sci USA, 88, 7773-7777.

Mery, PF, Pavoine, C., Belhasses, L., et al. (1993). Oxidul nitric reglează curentul de Ca2+. J Biol Chem, 268, 26286-26295.

Shah, AM, Lewis, MJ şi Henderson, AH (1991). Efectele 8-bromo-GMP asupra contracţiei şi asupra răspunsului inotrop al muşchiului cardiac al dihorului. J Mol Cell Cardiol, 23, 55-64.

Finkel, MS, Oddis, CV, Jacob, TD şi colab. (1992). Efecte inotrope negative ale citokinelor asupra inimii mediate de oxidul nitric. Science, 257, 387-389.

Kolesnick, RN (1991). Sfingomielina şi derivaţii ca semnale celulare. Prog Lipid Res, 30, 1-38.

Sabbadini, RA, Mcnutt, W., Jenkins, G., et al. (1993). Sfingozina este endogenă muşchilor cardiaci şi scheletici. Biochem Biophys Res Commun, 193, 752-758.

Sabbadini, RA, Betto, R., Teresi, A., et al. (1992). Efectele sfingozinei asupra eliberării de calciu din membrana reticulului sarcoplasmatic. J Biol Chem, 267, 15475-15484.

Yokoyama, T., Nakano, M., Bednarczyk, JL, et al. (1997). Factorul de necroză tumorală-a provoacă un răspuns hipertrofic de creştere în miocitele cardiace adulte. Circulation, 95, 1247-1252.

Sivasubramanian, N., Coker, ML, Kurrelmeyer, K., et al. (2001). Remodelarea ventriculară stângă la şoarecii transgenici cu supraexpresie restrictivă cardiacă a factorului de necroză tumorală. Circulation, 104, 826-831.

Krown, KA, Page, MT, Nguyen, C., şi colab. (1996). Apoptoza indusă de factor de necroză tumorală în miocitele cardiace: implicarea cascadei de semnalizare a sfingolipidelor în moartea celulelor cardiace. J Clin Invest, 98, 2854-2865.

Bryant, D., Becker, L., Richardson, J., şi colab. (1998). Insuficienţă cardiacă la şoarecii transgenici cu expresia miocardică a factorului de necroză tumorală-a (TNF). Circulation, 97, 1375-1381.

Weber, KT (1989). Interstitiul cardiac în sănătate şi boală: reţeaua de colagen fibrilar. J Am Coll Cardiol, 13(7), 1637-1652.

Engel, D., Peshock, R., Armstrong, RC, et al. (2004). Apoptoza miocitelor cardiace provoacă remodelare cardiacă adversă la şoarecii transgenici cu supraexpresie ţintită a TNF. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287, H1303-H1311.

Haudek, SB, Taffet, GE, Schneider, MD, şi colab. (2007). TNF provoacă apoptoza cardiomiocitelor şi remodelarea cardiacă prin activarea căilor multiple de moarte celulară. J Clin Invest, 117, 2692-2701.

Abbate, A., Salloum, FN, Vecile, E., et al. (2008). Anakinra, un antagonist recombinant al receptorului de interleukină-1 uman, inhibă apoptoza în infarctul miocardic acut experimental. Circulation, 117, 2670-2683.

Dostal, DE şi Baker, KM (1999). Sistemul renină-angiotensină cardiacă: conceptual sau un regulator al funcţiei cardiace? Circ Res, 85, 643-650.

Brasier, AR, Jamaluddin, M., Han, Y., et al. (2000). Angiotensina II induce transcripţia genelor prin efecte dependente de tipul celular asupra factorului de transcripţie al factorului nuclear-kappaB (NF-kappaB). Mol Cell Biochem, 212, 155-169.

Luft, FC (2001). Workshop: mecanisme şi leziuni cardiovasculare în hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială, 37, 594-598.

Kalra, D., Baumgarten, G., Dibbs, Z., et al. (2000). Oxidul nitric provoacă expresia factorului de necroză tumorală alfa în miocardul felinei adulte printr-o cale dependentă de cgmp. Circulaţie, 102, 1302-1307.

Flesch, M., Hoper, A., Dell'Italia, L., şi colab. (2003). Activarea şi semnificaţia funcţională a sistemului renină-angiotensină la şoarecii cu supraexpresie restrictivă cardiacă a factorului de necroză tumorală. Circulation, 108, 598-604.

Ferrari, R., Bachetti, T., Confortini, R., et al. (1995). Receptorii solubili ai factorului de necroză tumorală la pacienţii cu diferite grade de insuficienţă congestivă. Circulation, 92, 1479-1486.

Anker, SD, Volterrnani, M., Egerer, KR, et al. (1998). TNF-a ca predictor al fluxului sanguin de vârf al picioarelor în insuficienţa cardiacă cronică. QJ Med, 91, 199-203.

Fichtlscherer, S., Rossig, L., Breuer, S., şi colab. (2001). Antagonismul factorului de necroză tumorală cu etanercept îmbunătăţeşte vasoreactivitatea endotelială sistemică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Circulation, 104, 3023-3025.

Zabel, P., Schade, FU, & Schlaak, M. (1993). Inhibarea formării endogene de TNF de către pentoxifilină. Immunbiol, 187, 447-463.

Sliwa, K., Skudicky, D., Candy, G., et al. (1998). Investigarea randomizată a efectelor pentoxifilinei asupra performanţei ventricularului stâng în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. Lancet, 351, 1091-1093.

Skudicky, D., Bergemann, A., Sliwa, K., et al. (2001). Efectele benefice ale pentoxifilinei la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată idiopatică trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi carvedilol: rezultatele unui studiu randomizat. Circulation, 103, 1083-1088.

Sliwa, K., Woodiwiss, A., Candy, G., et al. (2002). Efectele pentoxifilinei asupra profilurilor de citokine şi a performanţei ventriculare stângi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă decompensată secundară cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Am J Cardiol, 90, 1118-1122.

Sliwa, K., Woodiwiss, A., Kone, VN, et al. (2004). Terapia cardiomiopatiei ischemice cu agent imunomodulator pentoxifilină: rezultatele unui studiu randomizat. Circulation, 109, 750-755.

Skudicky, D., Sliwa, K., Bergemann, A., et al. (2000). Reducerea concentraţiilor plasmatice de Fas/APO-1 se corelează cu îmbunătăţirea funcţiei ventriculare stângi la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică trataţi cu pentoxifilină. Inima, 84, 438-439.

Sampaio, EP, Sarno, EN, Galilly, R., et al. (1991). Talidomida inhibă selectiv producţia de factor de necroză tumorală alfa de către monocite umane stimulate. J Exp Med, 173, 699-703.

Moreira, AL, Sampaio, EP, Zmuidzinas, A., et al. (1993). Talidomida îşi exercită acţiunea inhibitoare asupra factorului de necroză tumorală-alfa prin îmbunătăţirea degradării ARN mesager. J Exp Med, 177, 1675-1680.

Agoston, I., Dibbs, ZI, Wang, F., et al. (2002). Evaluarea preclinică şi clinică a siguranţei şi eficacităţii potenţiale a talidomidei în insuficienţa cardiacă. J Card Fail, 8, 306-314.

Gullestad, L., Ueland, T., Fjeld, JG, et al. (2005). Efectul talidomidei asupra remodelării cardiace în insuficienţa cardiacă cronică: rezultatele unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Circulation, 112, 3408-3414.

Remick, DG, Strieter, RM, Lynch, IJP şi colab. (1989). Dinamica in vivo a expresiei genei a factorului de necroză tumorală murină. Cinetica suprimării induse de dexametazonă. Lab Invest, 60, 766-771.

Parrillo, JE, Cunnion, RE, Epstein, SE, et al. (1989). Un studiu controlat prospectiv randomizat cu prednison pentru cardiomiopatia dilatată. N Engl J Med, 321, 1061-1068.

Kapadia, S., Torre-Amione, G., Yokoyama, T., et al. (1995). Proteinele solubile de legare a factorului de necroză tumorală modulează efectele inotrope negative ale TNF-a in vitro. Am J Physiol, 37, H517-H525.

Deswal, A., Bozkurt, B., Seta, Y., et al. (1999). Un studiu de fază I a proteinei de fuziune a receptorului factorului de necroză tumorală (p75) (TNFR: Fc) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Circulation, 99, 3224-3226.

Bozkurt, B., Torre-Amione, G., Warren, MS, et al. (2001). Rezultatele terapiei ţintite cu factor de necroză antitumorală cu etanercept (ENBREL) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Circulation, 103, 1044-1047.

Packer, M. (2001). Propunere pentru un nou punct final clinic pentru evaluarea eficacităţii medicamentelor şi dispozitivelor în tratamentul insuficienţei cardiace cronice. J Card Fail, 7, 176-182.

Mann, DL, McMurray, JJV, Packer, M., şi colab. (2004). Terapia anti-citokine ţintită la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept (RENEWAL). Circulaţie, 109, 1594-1602.

Chung, ES, Packer, M., Lo, KH, et al. (2003). Studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu infliximab, un anticorp monoclonal himeric împotriva factorului de necroză tumorală-(alfa), la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă: rezultatele studiului terapiei anti-TNF împotriva insuficienţei cardiace congestive (ATTACH). Circulation, 107, 3133-3140.

Homeister, JW, & Lucchesi, BR (1994). Activarea şi inhibarea complementului în ischemia miocardică şi leziunea de reperfuzie. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 34, 17-40.

Klein, B., & Brailly, H. (1995). Proteine care leagă citokinele: antagonişti stimulatori. Immunol Today, 16, 216-220.

Mann, DL, Bozkurt, B., Torre-Amione, G., et al. (2008). Efectul etanerceptului solubil al antagonistului TNF asupra bioactivităţii şi stabilităţii factorului de necroză tumorală. Clin Transl Sci, 1, 142-145.

Frishman, JI, Edwards, CK, III, Sonnenberg, MG şi colab. (2000). Interleukina-8 indusă de factorul de necroză tumorală (TNF)-alfa în culturile de sânge uman discriminează neutralizarea de către receptorii solubili de TNF p55 şi p75. J Infect Dis, 182, 1722-1730.

Maury, CP şi Teppo, AM (1989). Cachectina/factor de necroză tumorală-alfa în circulaţia pacienţilor cu boală reumatică. Int J Tissue React, 11, 189-193.

Aukrust, P., Yndestad, A., Damas, JK, et al. (2007). Mecanisme potenţiale de beneficiu cu talidomidă în insuficienţa cardiacă cronică. Am J Cardiovasc Drugs, 7, 127-134.

Gullestad, L., Aass, H., Fjeld, JG, et al. (2001). Terapie imunomodulatoare cu imunoglobulină intravenoasă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 103, 220-225.

McNamara, DM, Holubkov, R., Starling, RC şi colab. (2001). Studiu controlat al imunoglobulinei intravenoase în cardiomiopatia dilatativă cu debut recent. Circulation, 103, 2254-2259.

Fadok, VA, Bratton, DL, Konowal, A., et al. (1998). Macrofagele care au ingerat celule apoptotice in vitro inhibă producţia de citokine proinflamatorii prin mecanisme autocrine/paracrine care implică TGF-beta, PGE2 şi PAF. J Clin Invest, 101, 890-898.

Babaei, S., Stewart, DJ, Picard, P., et al. (2002). Efectele terapiei VasoCare asupra iniţierii şi progresiei aterosclerozei. Ateroscleroza, 162, 45-53.

Aukrust, P., Ueland, T., Lien, E., et al. (1999). Reţeaua de citokine în insuficienţa cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 83, 376-382.

Torre-Amione, G., Sestier, F., Radovancevic, B., et al. (2004). Efectele unei noi terapii de modulare a imunităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică avansată: rezultatele unui studiu randomizat, controlat, de fază II. J Am Coll Cardiol, 44, 1181-1186.

Torre-Amione, G., Anker, SD, Bourge, RC şi colab. (2008). Rezultatele unei terapii de imunomodulare nespecifică în insuficienţa cardiacă cronică (trial ACCLAIM): un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet, 371, 228-236.

Ramasubbu, K., & Mann, DL (2006). Rolul emergent al statinelor în tratamentul insuficienţei cardiace. J Am Coll Cardiol, 47, 342-344.

Khush, KK, Waters, DD, Bittner, V., şi colab. (2007). Efectul atorvastatinei cu doze mari asupra spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă: analiza de subgrup a studiului de tratare la noi ţinte (TNT). Circulation, 115, 576-583.

Ramasubbu, K., Estep, J., White, DL, et al. (2008). Baza experimentală şi clinică pentru utilizarea statinelor la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi nonischemică. J Am Coll Cardiol, 51, 415-426.

Krum, H., Ashton, E., Reid, C., şi colab. (2007). Studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo al terapiei cu doze mari de inhibitori ai HMG CoA reductazei privind remodelarea ventriculară, citokinele proinflamatorii şi parametrii neurohormonali la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolice cronică. J Card Fail, 13, 1-7.

Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., et al. (2007). Rosuvastatina la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă sistolice. N Engl J Med, 357, 2248-2261.

Gissi-HF, Investigatori (2008). Efectul rosuvastatinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (trialul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1231-1239.

Gissi-HF, Investigatori (2008). Efectul acizilor graşi polinesaturaţi n-3 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (trialul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1223-1230.

Mann, DL (2002). Mediatorii inflamatori şi inima în deficienţă: trecut, prezent şi viitorul previzibil. Circ Res, 91, 988-998.

Heymans, S., Hirsch, E., Anker, SD, şi colab. (2009). Inflamaţia ca ţintă terapeutică în insuficienţa cardiacă? O declaraţie ştiinţifică a comitetului de cercetare translaţională al Asociaţiei pentru insuficienţă cardiacă a Societăţii Europene de Cardiologie. Eur J Heart Fail, 11, 119-129.

Weinberger, SR, Morris, TS, & Pawlak, M. (2000). Tendinţele recente în tehnologia biocipurilor pentru proteine. Pharmacogenomics, 1, 395-416.

Gordon, S. (2002). Receptorii de recunoaştere a modelelor. Dublarea pentru răspunsul imun înnăscut. Cell, 111, 927-930.

CAPITOLUL 12

# Stresul oxidativ şi nitrozativ în insuficienţa cardiacă

Douglas B. Sawyer, Chang-seng Liang şi Wilson S. Colucci

Există acum dovezi că stresul oxidativ este crescut în insuficienţa cardiacă, iar studiile experimentale sugerează că acest lucru poate contribui la modificările structurale şi funcţionale care conduc la progresia bolii. Înţelegerea noastră a rolului stresului oxidativ în disfuncţia miocardică, deşi în mare parte incompletă, continuă să crească. În acest capitol, vom trece în revistă dovezile pentru creşterea stresului oxidativ în insuficienţa cardiacă, dovezile in vivo care sugerează un rol al stresului oxidativ în patogeneza insuficienţei cardiace şi studii recente in vitro care sugerează mecanisme potenţiale prin care speciile reactive de oxigen (ROS) (vezi capitolul 15) ar putea media remodelarea miocardică şi disfuncţia contractilă (vezi capitolul 13).

SPECII REACTIVE DE OXIGEN, SISTEME ANTIOXIDANTE ŞI STRESS OXIDAT şi nu au fenotip miocardic evident.4 Fiind singurul SOD localizat în mitocondrii, MnSOD joacă un rol critic în controlul ROS mitocondrial generat în timpul fosforilării oxidative normale (vezi discuţia

ulterioară). Fenotipul şoarecelui MnSOD knockout subliniază, prin urmare, importanţa mitocondriilor ca sursă de ROS în miocard.

H2O2, produsul SOD, este manipulat de una dintre mai multe glutation peroxidaze (GPx) şi/sau catalază. GPx sunt enzime care conţin seleniu care catalizează eliminarea H2O2 prin oxidarea glutationului redus (GSH), care este reciclat din glutationul oxidat (GSSG) de către glutation reductază dependentă de NADPH (GRed). Activitatea GPx necesită cantităţi stoechiometrice de GSH şi, prin urmare, nivelurile scăzute de GSH reduc activitatea GPx. GRed necesită NAD(P)H ca reductor pentru a recicla GSSG în GSH. În acest context, enzimele din calea pentozo-fosfatului şi glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (G6PD), enzima limitatoare de viteză din această cale, pot fi considerate enzime antioxidante auxiliare care sunt critice pentru apărarea antioxidantă celulară.6 Apar alte enzime antioxidante auxiliare care funcţionează prin mecanisme distincte, cum ar fi hemooxidaza indusă şi stresul indus de oxigenază. funcţia citoprotectoare prin descompunerea hemului prooxidant în cantităţi echimolare de monoxid de carbon, biliverdină/bilirubină şi fier feros liber. S-a demonstrat că monoxidul de carbon7 şi bilirubina8 exercită efecte cardioprotectoare directe prin acţiunile lor antiinflamatorii şi antioxidante respective. Supraexprimarea cardioselectivă a hemoxigenazei-1 s-a dovedit, de asemenea, că reduce dimensiunea infarctului şi daunele inflamatorii şi oxidative şi atenuează remodelarea cardiacă postinfarct la animale după ocluzia arterei coronare şi leziuni de reperfuzie.9-10

GPx-1, ca şi MnSOD, este codificat în genomul nuclear, dar se localizează în mitocondrii. Şoarecii cu deficit de GPx-1 nu au nicio anomalie evidentă a funcţiei miocardice. GPx sunt enzime care conţin seleniu11, iar deficienţa alimentară de seleniu, aşa cum se întâmplă în unele zone din China, este asociată cu o cardiomiopatie dilatativă şi insuficienţă cardiacă. Există dovezi ale stresului oxidativ crescut la persoanele cu deficit de seleniu

şi animale.12 Cu toate acestea, se pare că efectul deficienţei de seleniu asupra inimii nu se datorează efectelor directe ale acestui stres oxidativ, ci poate din cauza infecţiilor virale cardiotrope care evoluează rapid către tulpini virulente într-o inimă cu deficit de seleniu.13 Un fenomen similar poate apărea la persoanele care suferă de SIDA, unde un factor de risc pentru insuficienţa cardiacă este deficienţa cardiacă14.

Glutationul este un antioxidant celular important (vezi Figura 12-1), atât ca cofactor pentru GPx, cât şi ca captator direct al speciilor reactive de oxigen şi azot. Celulele reînnoiesc GSH atât prin acţiunea glutation reductazei asupra GSSG, cât şi prin sinteza de novo a GSH. Stresul oxidativ crescut scade raportul GSH/GSSG, care poate fi astfel utilizat ca o măsură a stresului oxidativ miocardic.15 Spre deosebire de nivelurile de produşi de peroxidare a lipidelor, care pot reflecta stresul oxidativ în interiorul şi/sau în afara celulei, raportul GSH/GSSG măsoară în mod specific stresul oxidativ intracelular. Alte proteine care conţin tiol, cum ar fi metalotioneina care se leagă de metal, au, de asemenea, funcţii antioxidante semnificative prin eliminarea directă a ROS şi pot juca, de asemenea, un rol în controlul stresului oxidativ în inima în deficienţă.

Tioredoxina este, de asemenea, o proteină care conţine tio. Aparţine sistemului tioredoxină, care constă din tioredoxin reductază, tioredoxină, peroxiredoxină şi NADPH.18 Ca şi glutation S transferaza, hemoxigenaza-1 şi NAD(P)H oxidoreductaza, acest sistem este inductibil de o varietate de stres oxidativ şi de tioredoxină la pacienţii cu miocardiopatii sunt crescute. iar în sângele circulant al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă (ICC).20 Tioredoxina este multifuncţională. Nu numai că exercită un efect antioxidant prin peroxidază de tioredoxină prin eliminarea ROS, dar interacţionează şi cu căi multiple de transducţie a semnalului celular, inclusiv reglarea în jos a protein kinazei activate de mitogen p38 şi a kinazei de reglare a semnalului apoptozei (ASK)-1, pentru a exercita un efect antiapoptotic. O parte a acţiunii sale cardioprotectoare este, de asemenea, mediată prin activarea hemoxigenazei-1 şi a căii antiapoptotice Bcl-2.21 La fel ca metalotioneina, s-a demonstrat că inducerea tioredoxinei exercită un efect cardioprotector la animale după infarctul miocardic cronic21 sau cardiomiopatia indusă de adriamicină18.

Antioxidanţii vitaminici joacă, de asemenea, un rol major în controlul cascadelor ROS şi prevenirea reacţiilor în lanţ ale radicalilor liberi. În special, a-tocoferolul şi acidul ascorbic, vitaminele E şi, respectiv, C, pot acţiona sinergic pentru a preveni peroxidarea lipidelor şi defalcarea membranei. a-Tocoferolul este o vitamina liposolubila care se concentreaza in membranele celulare. Prin grupul de cap inel aromatic ataşat la lanţul său de hidrocarburi, a-tocoferolul este capabil să formeze un radical tocoferil „stabil" atunci când reacţionează cu ROS şi radicalii peroxi lipidici. Acidul ascorbic reacţionează cu radicalii tocoferil, transformându-i astfel înapoi în tocoferol. Nivelurile circulante şi tisulare de a-tocoferol au fost utilizate ca măsurători atât ale capacităţii antioxidante, cât şi ale stresului oxidativ.15 În plus, a-tocoferolul a fost utilizat ca intervenţie terapeutică în modelele animale de insuficienţă cardiacă.22-23.

STRESUL OXIDATIV ÎN INSUFICIENŢA CARDIACA UMĂ

Produşii de oxidare a mai multor molecule organice, inclusiv lipide, proteine şi acizi nucleici, au fost utilizaţi pentru a demonstra stresul oxidativ în multe boli, inclusiv insuficienţa cardiacă (Tabelul 12-1). În timp ce aceste metode pot fi criticate individual pentru nespecificitatea lor relativă, în mod colectiv, datele susţin concluzia că există o creştere a stresului oxidativ sistemic şi miocardic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Mai multe studii au arătat că produsele de peroxidare a lipidelor, cum ar fi malondialdehida (MDA)24 şi 4-hidroxinonenal25, sunt crescute şi nivelul tiolului total este scăzut la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi nonischemică comparativ cu subiecţii fără insuficienţă cardiacă. Creşterea mieloperoxidazei plasmatice este asociată cu o probabilitate mai mare de apariţie a pacienţilor cu IC mai avansate27. În plus, markerii de stres oxidativ pot avea o anumită valoare prognostică, deoarece se corelează cu agravarea clasei funcţionale NYHA, cronicitatea bolii24, disfuncţia cardiacă27 şi nivelurile circulante ale altor markeri cu valoare prognostică, cum ar fi receptorul solubil al mieloxidă a tumorii27, de asemenea, factorul solubil al mieloperoxidazei. pare a fi un predictor independent al decesului, transplantului de inimă sau spitalizării IC.27 Nivelurile de pentan expirat, un produs volatil de peroxidare a lipidelor, sunt, de asemenea, crescute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.29

Cu toate acestea, în timp ce nivelurile de pentan s-au normalizat la pacienţii care iau captopril, acestea nu s-au normalizat cu alte enzime de conversie a angiotensinei, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA). Având în vedere beneficiul de clasă aparent al inhibitorilor ECA în insuficienţa cardiacă, este greu de susţinut că acest efect antioxidant este important din punct de vedere terapeutic. Pe o linie similară, Ghatak şi colab. au arătat că markerii circulanţi ai stresului oxidativ s-au normalizat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă după 4 săptămâni de terapie cu vitamina E30, deşi până în prezent nu a existat niciun beneficiu demonstrabil al terapiei cu vitamina E timp de până la 12 săptămâni.31 Astfel, valoarea prognostică a acestor măsuri de stres oxidativ rămâne neclară în acest moment.

Creşterea stresului oxidativ miocardic în insuficienţa cardiacă a fost demonstrată prin măsurători ale 8-izo-prostaglandinei F2a (8-izoprostani). 8-izoprostanii sunt o familie de izomeri ai prostaglandinei F2a formaţi prin peroxidarea acidului arahidonic printr-o reacţie non-ciclooxigenază catalizată de radicali liberi.32 Spre deosebire de aldehidele reactive, hidroperoxizii lipidici şi dienele conjugate, 8-izoprostanii au fost propuşi peroxidării mai multor produse de lipi şi, prin urmare, sunt mai stabili. indicator precis al stresului oxidativ in vivo.33 8-izoprostanii sunt crescuti în ţesuturile supuse unui stres oxidativ crescut şi pot fi extraşi şi măsuraţi cantitativ folosind mai multe metode, inclusiv



**TABELUL 12—1 I Studii ale markerilor de stres oxidativ în insuficienţa cardiacă umană**

CH 12

**Stresul oxidativ şi nitrozativ în insuficienţa cardiacă**

Abrevieri: BNP, brain-natriuretic peptide; CAD, boala coronariană; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; CRP, peptidă C-reactivă; IL-6, interlukin-6; GPx, glutation peroxidază; VS, ventriculul stâng; MDA, malonildialdehidă; NYHA, Asociaţia Inimii din New York; SOD, superoxid dismutază; TNF, factor de necroză tumorală.

un imunotest legat de enzime. Mallat şi colab. au măsurat 8-izoprostanii în lichidul pericardic la pacienţii cu IC de clasă funcţională NYHA I-III supuşi unei intervenţii chirurgicale pe cord deschis pentru boală ischemică sau valvulară.34 Ei au descoperit că nivelul de 8-izoprostani este corelat cu creşterea clasei funcţionale NYHA la pacienţii preoperator, în concordanţă cu conceptul că agravarea insuficienţei cardiace oxidative este asociată cu agravarea stresului meu cardiac oxidativ. 8-izoprostanele pericardice crescute se corelează, de asemenea, cu volumul diastolic al ventriculului stâng (LV) şi cu activităţile metaloproteazelor matriceale şi gelanoliza35 la pacienţii cu CAD. Izoprostanii plasmatici şi urinari se corelează, de asemenea, cu severitatea IC clinică, starea antioxidantă şi BNP şi IL-6.30 din sânge.

În plus față de produșii de peroxidare a lipidelor, produsele de oxidare a glicoproteinelor, proteinelor și ADN-urilor nucleare sunt crescute în HF, indicând stresul oxidativ crescut. Pentozidina serică, un produs final avansat de glicație, este un factor de risc independent pentru evenimente cardiace la pacienții cu

HF.37 Carboxilii din plasmă sunt, de asemenea, crescuti la pacienții cu IC mai simptomatică și sunt asociate cu proteina C-reactivă (CRP) și peptida natriuretică cerebrală (BNP) mai mare.38 Mai recent, 8-hidroxi-2'-deoxiguanozina (8-OHdG), care se formează atunci când ADN-ul este deteriorat oxidativ de către ROS, a fost găsită cel mai sensibil la stresul oxidativ. măsurată în plasmă, urină și țesut. 8-OHdG miocardic este crescut la animalele cu hipertrofie cardiacă39 și cardiomiopatie indusă de tahicardie.40 8-OHdG este crescut atât în ser, cât și în miocard la pacienții cu IC.41 Nivelurile plasmatice ale 8-OHdG se corelează cu clasa funcțională NYHA, cu funcția cardiacă și cu câțiva markeri biochimici HF, cum ar fi markeri biochimici HF, NF-NCD40 și TNCD42 plasmatici.

Acidul uric, produs de xantin oxidaza omniprezentă generatoare de ROS (vezi discuția ulterioară), a fost considerat ca un marker al stresului oxidativ în sistemul cardiovascular. Este eliberat din inima umană, cu o corelație inversă între gradientul transcardiac pozitiv al uricului.

**188 acid şi fracţia de ejecţie VS.43 Nivelurile crescute ale acidului uric seric sunt asociate cu creşterea presiunii de umplere cardiacă I şi indice cardiac redus în IC,44 şi se corelează cu clasificarea Kil-I lip în IM acut,45 NT-proBNP plasmatic în IC,44 şi**

**parametrii ai disfuncţiei diastolice ale pacienţilor cu disfuncţie diastolică a morţii sunt, de asemenea, independenţi la pacienţii cu disfuncţie diastolică46. 12 IC moderată până la severă47 şi pacienţii cu risc crescut de boală cardiovasculară.48 Această asociere, totuşi, este semnificativă numai atunci când hiperuricemia este un marker al activităţii crescute a xantinoxidazei, dar nu şi atunci când hiperuricemia este cauzată de insuficienţa eliminării renale a acidului uric.49**

Biopirinele sunt metaboliţi oxidaţi ai bilirubinei, care sunt crescute în IC, probabil secundar disfuncţiei hepatice datorate congestiei venoase şi/sau creşterea activităţii hemo-oxigenazei-1. Nivelurile de biopirină urinară sunt crescute şi se corelează cu BNP din sânge şi severitatea HF.50

STRES OXIDAT ŞI ANTIOXIDANT

TERAPIA LA MODELE ANIMALE DE INSUFICIENTA CARDIACA

Deşi până în prezent nu există studii clinice pozitive la scară largă de terapie antioxidantă în insuficienţa cardiacă, există mai multe studii despre stresul oxidativ şi terapia antioxidantă în modelele animale de insuficienţă cardiacă. Singal şi colab., lucrând cu mai multe modele animale de insuficienţă cardiacă, au caracterizat modificări ale stresului oxidativ miocardic şi ale capacităţii antioxidante atât în hipertrofia miocardică, cât şi în tranziţia la insuficienţă. Într-un model de hipertrofie miocardică stabilă după bandarea aortei abdominale, au găsit o creştere a activităţii SOD şi GPx.51 Cu toate acestea, într-un model de supraîncărcare de presiune care duce la eşec la cobai, atât activitatea SOD, cât şi GPx au scăzut în timpul etapei de eşec în asociere cu o scădere a raportului GSH/GSSG, în concordanţă cu o creştere a stresului oxidativ miocardic52.

Singal şi colab. au găsit, de asemenea, modificări similare ale capacităţii antioxidante şi ale stresului oxidativ la şobolan târziu după infarctul miocardic (IM).15 Ca şi în cazul supraîncărcării cu presiune, a existat o creştere mică a activităţii enzimelor antioxidante devreme după IM. Cu toate acestea, la fel ca şi modelul de banding, târziu după IM au existat dovezi pentru creşterea stresului oxidativ. În perioada de la 4 până la 16 săptămâni după IM, a existat o scădere progresivă a funcţiei sistolice VS şi o creştere a presiunii terminale diastolice. Aceste modificări ale funcţiei ventriculare au fost însoţite de (1) o scădere progresivă a activităţilor GPx şi catalazei, (2) o creştere a peroxidării lipidelor miocardice, (3) o scădere a raportului GSH/GSSG şi (4) scăderea nivelului de vitamina E. Activitatea SOD a fost scăzută doar la ultimul moment examinat. Astfel, atât în modelele de supraîncărcare cu presiune, cât şi postIM de remodelare miocardică care duce la insuficienţă cardiacă la rozătoare, există dovezi pentru creşterea stresului oxidativ şi o scădere dezadaptativă a capacităţii enzimatice antioxidante care se corelează în timp cu scăderea funcţiei ventriculare. Observaţii similare au fost făcute într-un model animal mare de insuficienţă cardiacă indusă de supraîncărcare de volum secundară insuficienţei mitrale, în care au existat, de asemenea, dovezi ale nivelurilor miocardice crescute de produse de peroxidare a lipidelor, scăderea capacităţii enzimelor antioxidante şi epuizarea vitaminei E.53

Măsura în care se produc modificări ale activităţii enzimelor antioxidante în inima umană defectuoasă este controversată. Două studii nu au raportat nicio scădere a activităţii SOD sau GPx în probele patologice din inimile umane explantate în momentul transplantului cardiac, în comparaţie cu controalele care nu eşuează.54-55. În schimb, activitatea MnSOD s-a dovedit a fi redusă în inima umană în deficienţă.56 Acest lucru pare să apară la un nivel posttranscripţional, deoarece expresia ARNm a MRNA este crescută în comparaţie cu eşantionul nedefectuos. exemplare. Discrepanţa dintre aceste studii în ţesutul cardiac uman defectuos poate reflecta diferenţe în inimile „de control", unde grade variabile de stres patologic şi farmacologic pot fi factori de confuzie importanţi. Cu toate acestea, rămâne neclar dacă expresia scăzută a enzimelor antioxidante observată în modelele de rozătoare de insuficienţă cardiacă (adică, scăderea SOD şi GPx) contribuie la stresul oxidativ în inima umană în stadiul terminal. Cu toate acestea, în faţa producţiei crescute de ROS, lipsa unei creşteri a capacităţii antioxidante în inima umană defectuoasă reflectă cel mai probabil o stare de capacitate antioxidantă relativ inadecvată.

Mai multe studii pe animale au demonstrat acum beneficiile antioxidanţilor farmacologici în ceea ce priveşte dezvoltarea insuficienţei cardiace în contextul supraîncărcării hemodinamice (Tabelul 12-2). Interesant este că beneficiile variază în funcţie de model şi de antioxidantul folosit. La câinii cu insuficienţă mitrală indusă chirurgical, administrarea vitaminei E a prevenit parţial scăderea funcţiei ventriculare pe parcursul unui studiu de 4 luni.53 În timp ce administrarea de vitamina E a prevenit parţial reglarea în jos a activităţii GPx şi a catalazei şi creşterea MDA, scăderea activităţii SOD nu a fost prevenită. Administrarea vitaminei E are, de asemenea, efecte benefice în modelul de supraîncărcare a presiunii în bandă aortică la cobai.22 La animalele tratate cu tablete implantate de a-tocoferol, a existat o creştere măsurabilă a nivelurilor miocardice de a-tocoferol. Nu a existat nicio diferenţă în hipertrofia compensatorie care apare la primele momente de timp după banding. Cu toate acestea, la momentele târzii, administrarea de a-tocoferol a prevenit tranziţia la insuficienţa cardiacă, aşa cum este evidenţiată prin creşterea presiunii de vârf dezvoltate a VS.

În cardiomiopatia de iepure indusă de stimulare, vitaminele antioxidante au redus nivelurile de GSSG/GSH şi 8-OHdG din ţesut şi au atenuat disfuncţia cardiacă asociată şi reglarea descendentă a receptorilor P40. Suplimentul de vitamina E a îmbunătăţit, de asemenea, funcţia VS şi a redus semnificativ 8-izoprostanii miocardici şi s-au oxidat cu glutatione şi cu acumulare de vitamina E cardiacă. Suplimentarea nu s-a dovedit a avea efecte semnificative asupra insuficienţei cardiace umane. Într-un studiu de 12 săptămâni controlat cu placebo, suplimentul de vitamina E nu a redus nivelurile plasmatice de MDA sau izoprostan.31 Nici nu a redus

**Antioxidanţi cu efecte terapeutice în inima în deficienţă**

**Cardiomiopatie**

**Setarea observaţiilor (specii)**

Vitamina E a îmbunătăţit funcţia ventriculului stâng (LV) (câine).53 Vitamina E a îmbunătăţit funcţia contractilă.

Dilatatie redusa (sobolan).22

Vitamine antioxidante Insuficienţă mitrală chirurgicală Supraîncărcare de presiune

sânge BNP, TNF-a sau norepinefrină, sau îmbunătăţirea scorurilor la chestionarul de calitate a vieţii la subiecţi. Suplimentarea pe termen lung cu vitamina E nu a produs nici un efect asupra prevenirii primare a evenimentelor cardiovasculare la om.57

Într-un studiu de remodelare post-IM la şobolan, administrarea de probucol a scăzut nivelurile de stres oxidativ miocardic, a păstrat funcţia sistolica miocardică şi a îmbunătăţit supravieţuirea animalelor. În schimb, ROS scavenger DMTU a prevenit dilatarea camerei şi disfuncţia pompei la şoarece după MI.59 Motivul diferenţelor dintre efectele probucolului şi DMTU în setarea post-MI rămâne de determinat, dar se datorează probabil abilităților relative de a ajunge la compartimentele intracelulare şi de a elimina ROS specific. În orice caz, se pare că stresul oxidativ cronic crescut la nivelul miocardului poate juca un rol central în procesul de remodelare a miocardului care duce la insuficienţă cardiacă. În mod colectiv, aceste studii şi alte studii (vezi Tabelul 12-2) sugerează că deficitele în capacitatea antioxidantă în miocardul remodelat contribuie la creşterea stresului oxidativ şi la progresia către insuficienţă cardiacă.

SURSELE CELULARE ALE STRESSULUI OXIDATIV ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

Există multe surse potenţiale de O2 şi alte ROS în toate celulele eucariote şi câteva dintre acestea par a fi importante în miocardul defect (Figura 12-2). Câteva sisteme enzimatice care generează O2- sunt prezente în miocard şi unele dintre acestea pot produce cantităţi patofiziologice de O2- în inima în deficienţă. Xantin oxidoreductaza, un membru al familiei molibdoenzimelor, este o sursă majoră de ROS în bolile cardiovasculare umane. Acest sistem enzimatic este format din două forme interconvertibile: xantin dehidrogenază şi xantin oxidază; ambele sunt implicate în conversia hipoxantinei şi xantinei în acid uric. Xantindehidrogenaza constitutivă utilizează NAD+ în primul rând ca acceptor de electroni, în timp ce xantinoxidaza inductibilă transferă electroni la oxigenul molecular, producând 4 unităţi de ROS per unitate de substrat transformat. În plus, xantin oxidoreductaza poate genera superoxid prin activitatea NADH oxidazei şi poate produce acid azotic prin activităţi nitrat şi nitritic reductazei.60 Astfel, activarea xantin-oxidoreductazei este de aşteptat să provoace atât stres oxidativ, cât şi nitrozativ. Expresia genică a xantin oxidazei este reglată de tensiunea oxigenului, citokine şi glucocorticoizi şi este crescută în inima insuficientă a pacienţilor cu cardiomiopatie dilatată61 şi la şobolanii cu insuficienţă cardiacă produsă fie de monocrotalină, fie de ocluzia arterei coronare62-63.

Pentru a studia importanţa funcţională a producţiei de ROS indusă de xantinoxidază în insuficienţa cardiacă, inhibitorii de xantinoxidază (alopurinol, oxipurinol şi febuxostat) au

fost studiati pe larg în cardiomiopatiile experimentale. Acești agenți reduc în mod uniform expresia și activitatea xantinoxidazei miocardice și atenuează producția de ROS în inima în deficiență. Ele îmbunătățesc, de asemenea, funcția cardiacă, dimensiunea VS, sensibilitatea receptorului p-adrenergic și cuplarea mecanicoenergetică miocardică (de exemplu, vezi Ekelund și colab.64-65). De asemenea, modificările expresiei genelor fetale (vezi capitolul 2) și ale căii de manipulare a Ca2+ (vezi capitolul 3) observate în inima hipertrofiată și insuficientă sunt reduse de oxipurinol. În studiile mecanice mici în insuficiența cardiacă umană, alopurinolul a redus MDA plasmatică, a îmbunătățit răspunsul mediat de flux dependent de endoteliu,67,68 a redus consumul de oxigen miocardic și a îmbunătățit eficiența miocardică.61 De asemenea, în studiile acute și pe termen scurt, oxipurinolul a crescut fracția de ejecție a VS și

a redus volumul diastolic al VS.69 Cu toate acestea, inhibitorul de xantinooxidază nu a îmbunătățit un obiectiv primar compus OPT- CHF, obiectiv (mortalitate, morbiditate IC sau calitatea vieții) într-un studiu pe termen lung al pacienților cu IC sistolică simptomatică70. de studiu corelat cu rezultatele clinice. Mărimea îmbunătățirii funcției cardiace de către oxipurinol în insuficiența cardiacă cu supraîncărcare cu presiune depinde și de nivelul inițial al activității xantinoxidazei.71 Astfel, este posibil ca inhibitorii de xantinoxidază să exercite un efect benefic la pacienții cu acid uric seric crescut sau dacă sunt folosite doze mai mari de inhibitori de xantinoxidază pentru a produce o inhibiție mai mare a xantinoxidază. Sunt necesare studii suplimentare.

NAD(P)H oxidaza este o enzimă plasmalimală care mediază efectele dependente de ROS ale angiotensinei în celulele musculare netede vasculare.72 Activarea NAD(P)H oxidazei are ca rezultat o generare crescută de O2- în citosol. Acest complex enzimatic a fost descris pentru prima dată în neutrofile, unde este responsabil pentru explozia oxidativă care produce cantități mari de ROS citotoxice. Cu toate acestea, NAD(P)H oxidazele din alte tipuri de celule par să fie capabile să producă niveluri mult mai scăzute de ROS care pot acționa ca intermediari de semnalizare în căile de creștere.73 Studii recente au implicat această oxidază în răspunsul hipertrofic al miocitelor ventriculare (vezi discuția ulterioară).74-75.

Reacțiile de autooxidare neenzimatică ale mai multor molecule organice, inclusiv neurohormonii, pot contribui, de asemenea, la formarea ROS in vivo. Oxidarea norepinefrinei și epinefrinei la adrenocrom și O2- a fost propusă ca un mecanism pentru leziuni miocardice în prezența stimulării adrenergice cronice.76 Deoarece cantități mici de acid ascorbic pot preveni complet această reacție și există în mod clar efecte dăunătoare mediate de receptorii adrenergici directe ale stimulării adrenergice, indiferent dacă contribuie la stimularea adrenergică,777777. la insuficienta cardiaca. În plus, compușii tiolici, inclusiv cisteina și GSH, se pot autooxida pentru a forma O2-, în special în prezența metalelor de tranziție, cum ar fi fierul. Cardiotoxicitatea supraîncărcării cu fier este probabil o combinație a acestora plus cataliza chimiei Fenton pentru a genera radicali hidroxil. Mioglobina se poate autooxida, de asemenea, de la oximioglobină la metmioglobină cu eliberarea de O2-, iar aceasta poate fi o altă sursă de ROS având în vedere concentrația mare de mioglobină în miocitul ventricular.78

Dovezile tot mai mari susţin mitocondriile ca o sursă importantă de ROS miocardice în inima în deficienţă (pentru revizuire vezi Tsutsui, 79). O mică fracţiune de electroni care intră în lanţul de transport de electroni mitocondrial „scurge" la oxigenul molecular pentru a forma O2- (Figura 12-3). Din cauza densităţii mitocondriilor din miocitele cardiace, acest lucru poate duce la un flux mare de O2-. Ide şi colab. au găsit dovezi convingătoare ale formării mitocondriale crescute de ROS în miocardul câinilor cu insuficienţă cardiacă indusă de ritm rapid.80 Ca şi în alte modele de insuficienţă cardiacă, nivelurile de peroxidare a lipidelor au fost crescute în miocardul animalelor care suferă de defecţiuni comparativ cu martorii. Într-o formă de fracţie mitocondrială, ei au examinat formarea de O2- folosind rezonanţa electroparamagnetică (EPR) cu capcana de spin O2-5,5'-dimetil-1-pirolină-N-oxid (DMPO). Semnalul de spin DMPO, care este direct proporţional cu rata de formare a ROS, a fost de 2,8 ori mai mare în mitocondriile provenite de la inimile care au eşuat, comparativ cu martorii care nu au eşec. Acest lucru a fost asociat cu o scădere de aproximativ 50% a activităţii complexului I mitocondrial de transport de electroni, sugerând o decuplare funcţională a mitocondriilor care ar fi putut contribui la creşterea formării ROS. Astfel, cel puţin în acest model de insuficienţă cardiacă există dovezi ale stresului oxidativ care se datorează, cel puţin parţial, formării mitocondriale crescute de O2-.

**FIGURA 12-3 NAD(P)H oxidazele şi mitocondriile ca surse de ROS în inimă. O NAD(P)H oxidază este exprimată în miocitele cardiace similar cu cea găsită în neutrofile şi celulele vasculare. Oxidaza este compusă din cel puţin cinci subunităţi, cu două proteine de membrană care cuprind activitatea oxidazei şi trei proteine citoplasmatice care servesc funcţii de reglare. Complexul catalizează reducerea cu un electron a O2 la O2- cu NADPH sau NADH ca cofactor reducător. Lanţul mitocondrial de transport de electroni creează o forţă motrice de protoni prin transferul de electroni de la NADH dehidrogenază (complexul I) şi succinat dehidrogenază (complexul II) la ubichinonă (Q), formând astfel ubichinonă redusă (QH2). Ubichinona parţial redusă (Q-) este un radical care poate reduce O2 la O2-. Această „scurgere" de oxigen este o sursă potenţial mare de ROS şi a fost implicată în creşterea stresului oxidativ în insuficienţa cardiacă (vezi textul).**

## EFECTELE STRESSULUI OXIDATIV ASUPRA STRUCTURII ŞI FUNCŢIILOR MIOCARDICE

### Rolul ROS în remodelarea miocardică

O consecinţă a stresului oxidativ miocardic poate fi promovarea remodelării miocardice (vezi capitolul 15). În urma unei leziuni precum infarctul miocardic are loc o „remodelare" progresivă a miocardului viabil rămas, proces caracterizat prin mărirea camerei, subţierea miocardului şi disfuncţia pompei. Mai multe mecanisme contribuie la remodelarea miocardică, inclusiv hipertrofia miocitelor, alunecarea miocitelor, apoptoza miocitelor şi/sau modificări ale turnover-ului şi proprietăţilor matricei extracelulare (vezi capitolul 5).

Stimulii pentru remodelarea ventriculară includ stresul crescut al peretelui, citokinele inflamatorii (vezi capitolul 11) şi neurohormonii, inclusiv catecolaminele şi angiotensina II. Studiile experimentale in vitro şi in vivo au arătat că stresul oxidativ poate provoca remodelarea miocardică şi poate media multe dintre efectele stimulilor de remodelare, crescând posibilitatea ca ROS să joace un rol central în procesul de remodelare ventriculară.

ROS reglează căile de creştere în multe tipuri de celule, inclusiv sistemul cardiovascular (vezi Figura 12-2). După cum sa discutat anterior, efectul angiotensinei II asupra hipertrofiei celulelor musculare netede vasculare depinde de creşterea producţiei.

de O2- prin NADPH oxidază.81 De asemenea, efectele de creştere ale stimulilor care acţionează prin intermediul proteinei mici care leagă GTP-ul ras par să fie mediate de creşterile O2-.82 ROS par să medieze răspunsuri de creştere similare în miocitele ventriculare. De exemplu, mici modificări ale stresului oxidativ celular în miocitele cardiace in vitro pot duce la modificări ale hipertrofiei miocitelor. Acidul dietilditiocarbamic (DDC) chelator de cupru inhibă activitatea CuZnSOD într-o manieră dependentă de concentraţie, ceea ce duce la creşteri măsurabile ale nivelurilor celulare de O2, aşa cum este evaluată prin chemiluminiscenţa lucigeninei sau reducerea tetrazoliului nitro-albastru (NBT).83. creşte sinteza proteinelor şi dimensiunea celulei şi este asociată cu creşterea expresiei ARNm ANF şi scăderea expresiei ARNm SERCA2. Toate efectele DDC au fost inhibate de antioxidanţi şi, astfel, susţin concluzia că creşterile mici ale stresului oxidativ intracelular pot provoca hipertrofie tipică a miocitelor.

ROS par să medieze efectul hipertrofic al tulpinii mecanice,84 un stimul bine cunoscut pentru hipertrofia miocitelor. Tulpina de amplitudine scăzută (5%) şi mare (25%) a miocitelor cardiace provoacă creşteri dependente de amplitudine atât în formarea ROS, cât şi a hipertrofiei miocitelor, iar efectul hipertrofic a fost inhibat de un SOD-mimetic. Spre deosebire de tulpina de amplitudine mare (aşa cum s-a discutat mai târziu), nu a existat niciun efect al tulpinii de amplitudine mică asupra frecvenţei apoptozei, măsurată prin TUNEL sau scara ADN. În mod similar, hipertrofia miocitelor stimulată de angiotensină II sau TNF-a este mediată de ROS85. Atât TNF-a, cât şi angiotensina II cresc formarea ROS, iar efectele hipertrofice ale acestor stimuli sunt inhibate prin tratamentul concomitent cu antioxidanţi solubili, inclusiv vitamina E. Deoarece formarea atât a angiotensinei II, cât şi a TNF-a s-a dovedit a fi supusă mecanismelor mecanice. observaţiile pot fi legate de observaţiile similare făcute cu deformarea mecanică (vezi discuţia anterioară). Stimularea receptorului a-adrenergic induce, de asemenea, formarea de ROS a miocitelor şi stimulează hipertrofia miocitelor printr-o căi dependente de ROS.74 De asemenea, endotelina modulează expresia genei de răspuns precoce a miocitelor prin activarea dependentă de ROS a ras87 şi ouabain provoacă hipertrofie prin activarea dependentă de ROS a unei căi care activează atât proteina ras87, cât şi kinasogenă. (MAPK).88

În timp ce detaliile despre modul în care aceşti agonişti cresc formarea ROS a miocitelor rămân de elucidat, o literatură în creştere sugerează că este implicată o NAD(P)H oxidază

(vezi figurile 12-3 şi 12-4). De exemplu, la miocitele ventriculare izolate de şobolan adulţi, inhibitorul NAD(P)H oxidazei difenilen iodonium previne complet activarea stimulată de a1-adrenergic şi endotelină a kinazei 1 şi 2 reglate de semnal extracelular MAPK (ERK1/2). activarea stimulată de receptor a ERK1/2.

Neutrofila NAD(P)H oxidaza este un complex format din cel puţin patru subunităţi majore, inclusiv două componente care se întinde pe membrană (p22phox şi gp91phox) şi două componente citosolice (p67phox şi p47phox) (pentru revizuire vezi Griendling81). Un sistem similar de oxidază a fost identificat în multe tipuri de celule din sistemul cardiovascular.89 Deşi NAD(P)H oxidazele cardiovasculare păstrează o structură complexă enzimatică similară cu oxidaza neutrofilă cu patru subunităţi, structurile lor componente şi caracteristicile biochimice sunt considerabil diferite. Folosind reacţii în lanţ de transcriptază inversă-polimerază (RT-PCR) şi analiză Northern blot, expresia celor patru subunităţi majore ale NAD(P)H oxidazei (p22phox, gp91phox, p67phox şi p47phox) a fost identificată în miocitele cardiace de şobolan. 74. susţinând un rol pentru o NAD(P) H oxidază atât în hipertrofia vasculară cât şi în cea miocardică.75-90.

Dozele supresoare de angiotensină II administrate subcutanat timp de 2 săptămâni au cauzat hipertrofie cardiacă care a fost asociată cu creşterea expresiei miocardice a unui program de gene fetale, creşterea ariei transversale a miocitelor şi creşterea conţinutului de colagen miocardic la şoarecii knockout de tip sălbatic, dar nu gp91phox. Astfel, NADPH oxidaza pare să joace un rol central în răspunsul hipertrofic cardiac la mai mulţi neurohormoni şi peptide (vezi Figura 12-4).

Spre deosebire de efectele de creştere ale nivelurilor scăzute de ROS generate de oxidaze specifice şi care acţionează prin sisteme de semnalizare specifice, niveluri mai mari de moarte celulară a miocitelor induse de ROS, care pot fi, de asemenea, importante în patofiziologia insuficienţei cardiace. De exemplu, concentraţii mari de DDC care conduc la aproximativ 50% inhibare a activităţii SOD în miocitele ventriculare de şobolan neonatal induc apoptoza miocitelor, aşa cum este evaluată prin morfologia nucleară şi colorarea TUNEL pentru fragmentarea ADN-ului. familie. La fel ca efectul hipertrofic al concentraţiilor scăzute de DDC, efectul apoptotic al concentraţiilor mai mari de DDC a fost prevenit de antioxidanţi. Astfel, niveluri mai mari de stres oxidativ intracelular provoacă apoptoză dependentă de ROS în miocite.

Adăugarea directă a ROS la miocitele cardiace în cultură provoacă, de asemenea, apoptoză.91 În mod similar, antraciclinele cardiotoxice

**192 sunt bine cunoscute că generează ROS92 intracelular şi induc atât apoptoza miocitelor, cât şi necroza într-o manieră I dependentă de doză (vezi capitolul 58). Apoptoza, dar nu necroza, ar putea fi inhibată prin adăugarea chelatorului de fier dexrazoxan, care este utilizat clinic în prevenirea cardiotoxicităţii antraciclinei.93 Aceste rezultate implică radicalii hidroxil CH12 formaţi prin reacţia Fenton în apoptoza indusă de antracicline. Deşi nu au fost examinaţi în mod specific, radicalii hidroxil pot explica şi efectul apoptotic al O2- sau H2O2 extracelular în miocite**

**ventriculare izolate. Astfel, multiple studii au arătat că stresul oxidativ poate provoca apoptoza miocitelor in vitro.**

ROS par să medieze efectul apoptotic al tulpinii mecanice de nivel înalt asupra miocitelor cardiace. Cheng şi colab. au arătat că formarea ROS creşte în muşchii papilari supuşi stresului oxidativ in vitro şi este asociată cu creşterea apoptozei miocitelor.94 Aplicarea unei sarcini mecanice statice (aproximativ de şase ori stresul normal al peretelui diastolic) timp de 4 ore a crescut atât producţia de O2- cât şi frecvenţa apoptozei. Adăugarea unui donor de NO a scăzut nivelul de formare a ROS şi frecvenţa apoptozei, sugerând astfel un rol mecanicist al ROS în apoptoza tulpinii. Dovezi mai directe pentru apoptoza dependentă de ROS în cazul sarcinii mecanice crescute provin din studiile efectuate în miocite ventriculare izolate. Întinderea mecanică ciclică în miocite cardiace izolate creşte producţia de ROS,84 şi atunci când celulele sunt întinse la o amplitudine mare, există o creştere a numărului de miocite apoptotice, asociată cu o creştere a expresiei Bax. Tratamentul miocitelor cu un SOD-mimetic previne apoptoza indusă de întindere. Astfel, ROS par să medieze atât răspunsurile de creştere, cât şi de moarte în miocitele cardiace.

Mecanisme ale fenotipului indus de ROS în miocitele cardiace

Mecanismul prin care creşterea ROS duce la hipertrofia miocitelor şi apoptoza pare să implice activarea uneia sau mai multor proteine kinaze sensibile la stres din superfamilia MAPK95, despre care se ştie că răspunde la ROS şi activează atât hipertrofia, cât şi apoptoza în miocite in vitro (vezi capitolul 2). Această familie de protein kinaze include ERK-uri şi două subfamilii MAPK sensibile la stres (SR-MAPK-uri), p38-kinazele şi kinazele c-Jun N-terminale (JNK). ERK-urile constau din p42 (ERK-1) şi p44 (ERK-2). P38-kinazele constau din cel puţin şase izoforme (a1, a2, p1, p2, y şi 8), izoformele a şi p părând să predomine în miocitele cardiace. JNK-urile constau din proteine de 46-kDa sau 54-kDa.

ROS activează SR-MAPK-urile în sistemul cardiovascular. H2O2 activează p38-kinaza, JNK şi ERK în miocitele ventriculare de şobolan neonatal.96 În inimile de şobolan perfuzate, H2O2 a activat SR-MAPK-urile, cu activarea minimă a ERK. Ischemia şi ischemia/reperfuzia au activat selectiv SR-MAPK: p38-kinaza a fost activată atât de ischemie, cât şi de ischemie/reperfuzie, în timp ce JNK-urile au fost activate de ischemie/reperfuzie şi niciunul nu a activat ERK-uri. p38-kinazele şi JNK-urile în timpul ischemiei/reperfuziei, crescând posibilitatea ca ROS specific să activeze diferenţial SR-MAPK-uri specifice.

Posibilitatea ca SR-MAPK-urile să medieze efectele stresului oxidativ asupra creşterii miocitelor este susţinută de studiile de supraexpresie in vitro şi in vivo folosind constructe moleculare ale kinazelor sau activatorilor specifici şi examinând efectul asupra creşterii miocitelor. De exemplu, în miocitele ventriculare de şobolan neonatal, supraexprimarea p38 kinazei(p) sau a JNK-urilor activă constitutiv determină un răspuns hipertrofic, în timp ce p38-kinaza(a) activă constitutiv provoacă apoptoză.98 Alte studii au folosit inhibitori farmacologici. De exemplu, un inhibitor al activării ERK scade răspunsul hipertrofic al miocitelor ventriculare la stimularea a-adrenergică99, iar această cale pare să fie activată de ROS generat de o oxidază NAD(P)H (vezi discuţia anterioară). Inhibarea activării ERK

creşte, de asemenea, răspunsul apoptotic la ROS, sugerând că ERK-urile pot exercita şi un efect de supravieţuire.91

Apoptoza indusă de stresul oxidativ pare să implice activarea JNK-urilor (vezi capitolul 6). În linia de celule cardiace H9C2, apoptoza indusă de stresul oxidativ este asociată cu activarea JNK-urilor, iar transfecţia unei JNK dominante negative diminuează semnificativ amploarea apoptozei.100 În mod similar, leziunea miocardică indusă de ischemie/reperfuzie este asociată cu activarea JNK, iar blocantul/antioxidanţii miocitar este inhibat de către blocantul miocardic. carvedilol, 101 susţinând din nou un rol pentru JNK în leziunile miocitelor induse de ROS. Au fost propuse mecanisme similare pentru efectele benefice ale blocării receptorilor p în insuficienţa cardiacă cronică, deşi aceste speculaţii rămân nedovedite.

Mitocondriile sunt implicate într-un pas timpuriu în reglarea apoptozei în general şi par a fi implicate în apoptoza indusă de stresul oxidativ în inimă prin eliberarea citocromului c din spaţiul intermembranar (vezi capitolul 6). Eliberarea citocromului c activează caspaza 9 şi caspaza 3 şi pare să potenţeze generarea mitocondrială de ROS, posibil prin efectele asupra transportului de electroni.102 Procesul de eliberare a citocromului c este modulat de familia de proteine Bcl-2 (pentru revizuire vezi Reed103). Membrii proapoptotici ai familiei Bcl-2 (Bax, Bad şi Bak) interacţionează cu membrana mitocondrială exterioară şi permit eliberarea citocromului c şi disiparea potenţialului de membrană prin ceea ce a fost numit „tranziţia porilor permeabilităţii mitocondriale". Membrii antiapoptotici ai familiei (de exemplu, Bcl-2 şi Bcl-xL) inhibă eliberarea citocromului c mediată de Bax, activarea caspazei 3 şi generarea de ROS. În miocitele tratate cu adăugare directă de ROS, activitatea p53 creşte în asociere cu translocarea lui Bax şi Bad din citosol în fracţiunea mitocondrială, cu eliberarea asociată a citocromului c.104. Interesant, se pare că O2- exogen induce apoptoza printr-o cale distinctă de H2O2. În timp ce tratamentul cu H2O2 a indus eliberarea mitocondrială a citocromului c şi activarea caspazei 3, tratamentul cu xantină şi xantinoxidază (în prezenţa catalazei) ca sursă de apoptoză indusă de O2, fără eliberarea citocromului c sau activarea caspazei 3. În schimb, O2-indusă şi activarea apoptozei a fost implicată de apoptoza indusă de O2. inhibitorul de pancaspază Z-VAD-fmk. În schimb, creşterea O2 intracelulară prin inhibarea superoxid dismutazei creşte expresia Bax, sugerând că poate fi implicată o cale mitocondrială. Împreună, aceste date sugerează că O2- extracelular şi intracelular poate declanşa apoptoza prin căi distincte. Acest lucru nu ar fi surprinzător, deoarece O2 extracelular ar trebui să intre în celulă minim, având în vedere sarcina sa negativă şi potenţialul negativ al membranei de repaus. O2 extracelular ar putea declanşa apoptoza prin modificări ale interacţiunilor matrice/integrină. Efectul xantinei/xantin oxidazei extracelulare asupra detaşării miocitelor în cultura de ţesut sugerează un astfel de mecanism.83

Pe lângă acţiunile asupra receptorilor de moarte ale membranei celulare (calea extrinsecă) şi eliberarea factorilor proapoptotici din mitocondrii (calea intrinsecă), ROS îşi poate exercita efectele apoptotice prin stres la reticulul endoplasmatic (ER) (pentru revizuire vezi Lee105). ER este un organel celular multifuncţional responsabil pentru procesarea post-

translațională a proteinelor secretare și membranare nou sintetizate, menținerea homeostaziei calciului și producerea și stocarea glicogenului, steroizilor și a altor macromolecule. Când celula este expusă la stimuli neplăcuți, cum ar fi hipoxia, ischemia, mutația genelor, insulta oxidativă sau neglicozilarea care măresc proteinele greșite pliate sau perturbă homeostazia intracelulară a Ca2+ în ER, are loc un proces adaptativ care cuplează încărcătura de proteine ER cu capacitatea de pliere a proteinei ER.106

Acest proces, cunoscut sub denumirea de răspuns proteic nepliat (UPR), este caracterizat prin reglarea în sus a chaperonelor ER, cum ar fi proteina reglată cu glucoză 78 (GRP78), eliberarea și activarea a trei proteine transmembranare cheie (protein kinaza R-like ER kinaza, enzima-1 care necesită inozitol și activarea factorului de transcripție 6) pentru a promova transcripția proteinei nepliate și a promova transcriptia genelor UPR. proteazomul ubiquitinic pentru degradare, care urmărește restabilirea homeostazei celulare.107 Cu toate acestea, dacă stimulii ER depășesc capacitatea UPR de a elimina proteinele desfășurate din ER, apare un răspuns dezadaptativ de suprasarcină ER (EOR). EOR este asociată cu inducerea transcripțională a proteinei omoloage C/EBP (CHOP), scindarea procaspazei 12 rezidente în ER la caspaza 12 activă și, eventual, moartea celulară programată prin activarea caspazei 9 și 3. Acum a fost demonstrat că UPR și EOR sunt activate nu numai în ischemia acută miocardică, ci și în ischemia miocardică acută/reperfuzie. insuficiență.107-109 S-a demonstrat că cardiomiopatia dilatată apare și la șoarecii transgenici care supraexprimă un receptor KDEL mutant pentru însoțitorii ER care sensibilizează celulele la stresul ER.110 Stresul ER este legat funcțional de activarea mediată de receptorul p-adrenergic a Ca++/calmodulină-dependentă. de norepinefrină și un anticorp anti-p1-adrenoceptor într-o cardiomiopatie autoimună.111 Acum s-au acumulat dovezi că UPR și producția de ROS sunt strâns legate,112 și că generarea de ROS are loc atât în amonte, cât și în aval față de țintele de semnalizare UPR, inclusiv depolarizarea membranei mitocondriale interioare112+. Calea fosfatidilinozitol-3 kinazei/Akt și proteinele familiei Bcl-2 sunt implicate în controlul apoptozei induse de stresul ER. Supraexprimarea cardiacă a metalotioneinei a prevenit atât inactivarea Akt, cât și inducerea stresului ER în cardiomiopatia alcoolică.114 De asemenea, tratamentul cu darbepoetină alfa a îmbunătățit activarea căii fosfatidilinozitol-3-kinazei/Akt și a redus apoptoza indusă de stres ER în autopeptide induse de p. cardiomiopatie.109 Fosforilarea Akt este antiapoptotică; inactivarea sa este asociată cu reducerea proteinelor Bcl de supraviețuire. Se știe că proteina bimakalim (Bim), care este sechestrată de proteina Bcl pentru supraviețuire în celulele sănătoase, poate fi eliberată atunci când nivelul proteinei Bcl este redusă și se translocă în membrana ER pentru a activa caspaza 12115 și fosfataza fosfatază-media indusă de stresul ER atât prin apoptoza fosfatază-media indusă de stres. Inducerea transcripției directe mediată de CHOP.116 În schimb, la animalele care supraexprimă Bcl-xL, stresul ER este redus pe măsură ce proteina antiapoptotică se leagă de Bim și inhibă translocarea acestuia în ER. PUMA (modulator p53-upregulated al apoptozei) este un alt membru proapoptotic omolog doar domeniul 3 al familiei de proteine Bcl-2, care s-a demonstrat a fi critic pentru apoptoza cardiomiocitelor indusă de stresul ER.117

Modificări induse de ROS în manipularea calciului

Miocitele izolate din inima în deficienţă prezintă tranzitori intracelulari de Ca+2 marcat anormali, împreună cu modificări ale expresiei şi/sau activităţii proteinelor de manipulare a Ca+2,118 şi aceste modificări se pot datora parţial stresului oxidativ. Contribuţia proteinelor de manipulare a Ca+2 la disfuncţia contractilă în inima în deficienţă este discutată în detaliu în Capitolul 3. De remarcat, reglarea în jos a expresiei şi activităţii Ca+2 ATPazei reticulului sarcoplasmatic (SERCA2) în inima în deficienţă par să contribuie la disfuncţia contractilă în insuficienţa cardiacă. Mecanismul prin care ROS duce la scăderea activităţii SERCA2 poate implica scăderi ale expresiei proteinei, ca în culturile primare de miocite cardiace expuse la niveluri crescute de ROS83 şi/sau modificări ale funcţiei proteinei din cauza modificărilor oxidative posttranslaţionale (OPTM). În muşchiul neted vascular, peroxinitritul (ONOO) determină OPTM 193 al SERCA.119 Nivelurile scăzute de ONOO cresc activitatea enzimatică printr-o glutationare reversibilă a cisteinei 674, în timp ce niveluri mai mari de I de ONOO scad activitatea enzimatică prin sulfonilarea ireversibilă în acelaşi loc.

Există şi alte efecte ale ROS asupra manipulării miocitelor Ca+2 care pot duce la modificări ale funcţiei contractile. ROS modifică tranzitorii CH 12 Ca+2 şi cuplarea excitaţie-contracţie în miocite izolate prin creşterea activităţii Na+/Ca+2 Q

schimbător, care în unele situaţii poate duce la supraîncărcare cu Ca+2.120 O creştere similară a activităţii schimbătorului Na+/Ca+2 poate fi observată în unele modele de insuficienţă cardiacă. De exemplu, târziu după £ MI în inima iepurelui există o activitate crescută a schimbătorului Na+/Ca+2 =_ împreună cu o relaţie forţă-frecvenţă deprimată.121 Studiile electrofiziologice în miocite izolate « au arătat, de asemenea, efecte directe ale speciilor reactive de oxigen şi azot asupra canalului Ca2+ dependent de tensiune şi a canalului de eliberare a calciului.

(/) aceste efecte directe ale ROS asupra proteinelor de manipulare a Ca+2 in vitro contribuie la cuplarea anormală a excitaţiei-contracţie şi la contractilitatea în inima cu defecţiune cronică.

eu

Reglarea ROS a turnover-ului matricei interstiţiale de către fibroblastele cardiace J1

După cum sa discutat în capitolul 5, un mecanism pentru | dilatarea camerei se face prin modificări ale matricei interstiţiale a miocardului. Miocitele ventriculare individuale sunt cuplate mecanic la alte celule prin intermediul proteinelor matricei interstiţiale care se conectează la sarcomer prin integrine şi filamente intermediare. Ca şi proteinele intracelulare, există o schimbare regulată a proteinelor matricei interstiţiale, care este reglată de proteaze şi de mecanismele de sinteză a proteinelor din celulele cardiace. Colagenul este componenta majoră a interstiţiului care contribuie la integritatea structurală a miocardului. Continutul de colagen miocardic este reglat de echilibrul dintre sinteza si degradare, aceasta din urma datorita in primul rand actiunii metaloproteinazelor matriceale (MMP).124

Atât sinteza colagenului fibroblastelor cardiace, cât şi activitatea MMP sunt reglate parţial de stresul oxidativ.125 Fibroblastele de la şobolani adulţi sau neonatali crescuţi în cultură primară răspund atât la stresul oxidativ intracelular cât şi extracelular cu scăderea expresiei ARNm a procolagenului şi a sintezei de colagen. Mai mult, stresul oxidativ creşte activitatea fibroblastelor MMP, măsurată prin zimografia în gel. Este posibil ca astfel de acţiuni să ducă la alunecarea miocitelor şi dilatarea camerei şi cuplarea mecanică celulă-celulă afectată şi, prin urmare, să contribuie la anomalii atât în funcţia sistolice, cât şi în cea diastolică. Un rol al stresului oxidativ în reglarea matricei interstiţiale a fost definit recent în inima şoarecelui. Devreme după IM a existat o expresie şi activitate crescută a MMP-urilor, iar tratamentul cu un antioxidant (DMTU) a redus gradul de dilatare ventriculară şi a suprimat activitatea MMP.59 Aceste rezultate au fost similare cu efectul unui inhibitor farmacologic al MMP-urilor şi sugerează că strategiile antioxidante pot fi utile în prevenirea dilataţiei ventriculare în insuficienţa cardiacă.

OXID NITRIC SI INTERACŢIA SA CU ROS

Oxidul nitric (NO) este, de asemenea, un radical liber şi poate modifica răspunsul miocardic la stresul oxidativ atât direct, cât şi indirect. NO este sintetizat în conversia L-argininei în L-citrulină de către o familie de sintetaze de oxid nitric (NOS). NO, un gaz cu radicali liberi, este tamponat în celulă prin reacţii cu glutation şi reacţionează reversibil cu grupările sulfhidril ale proteinelor formând S-nitrozotioli ducând la modificări ale funcţiei proteice.126 Prin reacţii chimice cu ROS, NO.

**194 poate fie să scadă, fie să crească stresul oxidativ într-o celulă sau ţesut. În circumstanţe normale, NO miocardic este pro-**

Am dus la niveluri scăzute de NOS3. NOS3 este prezent în aproape toate tipurile de celule din miocard, inclusiv miocite, fibroblaste şi celule endoteliale şi este reglat de o interacţiune sensibilă la calciu cu calmodulina.127 Nitric inductibil.

CH12 oxid sintaza (NOS2) nu este reglată de Ca+2 şi, atunci când este exprimată, este capabilă să producă niveluri ridicate de NO celular. Deşi NOS2 este exprimat minim în miocardul normal, este indus de expunerea la citokine, hipoxie şi alţi stimuli atât în miocite, cât şi în nonmiocite, din cauza activării unor factori de transcripţie specifici şi duce la o creştere marcată a producţiei de NO. cardiomiopatii.129

Nivelurile scăzute de NO, aşa cum sunt formate de NOS3, pot reduce nivelul de stres oxidativ prin scăderea producţiei de O2- prin inhibarea enzimelor oxidative.130 Indirect, nivelurile scăzute de NO pot exercita, de asemenea, efecte benefice asupra remodelării miocardice. NO prin activarea guanilat-ciclazei poate inhiba semnalizarea şi factorii de transcripţie care reglează hipertrofia cardiacă. NO poate fi, de asemenea, capabil să promoveze supravieţuirea celulelor prin reglarea paşilor din cascada apoptotică, inclusiv proteazele.131 Şoarecii lipsiţi de NOS3 au o funcţie ventriculară mai proastă târziu după MI,132 în concordanţă cu ideea că NO derivat din NOS3 este benefic pentru rezultatul eşec în inima nitrozativă.

Nivelurile mai ridicate de NO pot creşte stresul oxidativ prin reacţia cu O2- pentru a genera peroxinitrit (ONOO-), un radical liber care este toxic şi cu viaţă mai lungă decât NO sau O2-.133 ONOO- poate reacţiona cu mulţi constituenţi celulari, inclusiv reziduurile de tirozină ale proteinelor susceptibile, cum ar fi MnSOD, provocând inactivarea ireversibilă 134 pe baza vitezei relative a superoxizilor. dismutază (SOD) şi NO, formarea ONOO- este favorizată atunci când nivelurile de O2- sau NO sunt ridicate, sau nivelul de SOD este scăzut. Interesant, Xia şi asociaţii au arătat că NOS2 este, de asemenea, capabil să catalizeze formarea de O2-,135, în special în cazul epuizării argininei. Astfel, expresia NOS2 poate contribui direct la formarea ROS (pentru revizuire vezi Zimmet136).

Mai multe studii experimentale au arătat că concentraţiile mari de NO pot avea efecte toxice directe asupra miocitelor cardiace in vitro. Efectul citotoxic al citokinelor asupra miocitelor ventriculare de şobolan adulţi în cultură este inhibat de inhibitorul NOS L-NMMA.137 În mod similar, în miocitele ventriculare de şobolan neonatal, citokinele induc moartea celulară prin apoptoză dependentă de NO.138 Apoptoza indusă de citokine poate fi prevenită, astfel, fie prin implicarea unui inhibitor SOD-NOS2, fie prin implicarea NOS2. ONOO-. Mai mult, NOS2 pare să contribuie la apoptoza miocitelor care apare în situaţia insuficienţei miocardice in vivo. În inima de şoarece defectă, târziu după MI, expresia NOS2 este crescută în miocardul îndepărtat, iar la şoarecii knockout NOS2 există mai puţină apoptoză a miocitelor, o funcţie contractilă îmbunătăţită şi o supravieţuire crescută a animalelor, în comparaţie cu şoarecii de tip sălbatic cu IM de dimensiuni identice.139

Modelele animale de miocardită autoimună şi virală (vezi capitolul 31) au implicat, de asemenea, un efect toxic direct al NO şi ONOO- in vivo. În aceste modele există o inflamaţie masivă la nivelul miocardului care are ca rezultat necroza miocitară evidentă. Cantitatea de miocard necrotic şi creşterea CK seric la şobolanii cu miocardită autoimună experimentală au fost reduse de aminoguanidină, un inhibitor al NOS2.140 Interesant, tratamentul cu aminoguanidină a scăzut, de asemenea, cantitatea de anion O2 format. Acest din urmă efect ar putea apărea fie prin producţia de O2 dependentă de NOS2 în acest sistem, fie prin inactivarea MnSOD de către ONOO-.141

Atât aspectele bune, cât şi cele rele ale NO au fost dezvăluite într-un model de miocardită virală când L-NAME a fost utilizat pentru a trata şoarecii cu miocardită virală.142 Soarecii au fost infectaţi cu coxsackievirus B3 în prezenţa dozelor crescânde de L-NAME. La cea mai mare doză de L-NAME, a existat o scădere a supravieţuirii şoarecilor. La o doză mică, totuşi, L-NAME a îmbunătăţit supravieţuirea şi severitatea insuficienţei cardiace şi amploarea necrozei miocardice. Mecanismul exact care determină concentraţia „optimă" de NO rămâne de determinat. Interesant, aşa cum sa discutat anterior, apoptoza miocitelor indusă de întindere a fost inhibată prin adăugarea unui donor de NO.94 Coincidentă cu scăderea apoptozei a fost o scădere a nivelului de O2-. Există mai multe mecanisme potenţiale pentru acest efect benefic al NO. La niveluri scăzute, NO poate reduce apoptoza prin inhibarea enzimelor specifice în calea de moarte celulară programată.131 O altă posibilitate este ca donatorul de NO să scadă producţia de producţie de ROS mitocondrial. După cum sa

menţionat anterior, NO scade respiraţia mitocondrială şi consumul de oxigen miocardic şi astfel controlează indirect rata producţiei de ROS.130

REZUMAT

Stresul oxidativ şi nitrozativ sunt crescute sistemic şi la nivelul miocardului pacienţilor cu insuficienţă miocardică cronică. Cauza creşterii ROS în această situaţie este încă incomplet înţeleasă, dar este în mod clar multifactorială, incluzând producţia crescută de ROS datorită activităţii metabolice crescute, producţia stimulată de tulpina mecanică, activarea neurohormonală, citokinele inflamatorii şi scăderea activităţii antioxidante. Pe baza studiilor atât in vitro, cât şi in vivo, se pare că creşterile stresului oxidativ şi nitrozitiv contribuie la remodelarea ventriculară şi la disfuncţia contractilă a inimii în deficienţă.

Stresul oxidativ are multe efecte asupra structurii şi funcţiei miocardice. Este clar că stresul oxidativ poate declanşa o serie de răspunsuri în miocite in vitro şi că răspunsuri similare pot apărea in vivo în situaţii care conduc la disfuncţie miocardică. Ca şi în alte ţesuturi, stresul oxidativ poate stimula atât creşterea, cât şi moartea celulelor. Mecanismul prin care diferitele ROS activează căile de semnalizare celulară rămâne o zonă de investigare activă şi promite să ofere noi ţinte terapeutice pentru antioxidanţii farmacologici.

Rămân multe întrebări fără răspuns despre rolul stresului oxidativ în insuficienţa miocardică. În plus, rezultatele aplicării observaţiilor preclinice pentru a dezvolta strategii terapeutice pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă au fost dezamăgitoare. Este în mod clar nevoie de lucrări suplimentare. În dezvoltarea strategiilor terapeutice care vizează în mod specific stresul oxidativ, va trebui să înţelegem mai detaliat (1) contribuţiile relative ale scăderii activităţii antioxidante faţă de creşterea formării ROS; (2) situaţiile în care stresul oxidativ şi/sau nitrozativ contribuie la patogenia disfuncţiei miocardice in vivo; (3) ROS precis implicat; şi (4) locul optim în cascadele ROS pentru a interveni pentru a preveni efectele adverse ale ROS asupra structurii şi funcţiei miocardice. Progresele în înţelegerea noastră a enzimelor antioxidante şi a tehnologiei de manipulare a acestor gene, precum şi dezvoltarea modelelor animale pentru leziuni miocardice acute şi cronice, sunt susceptibile de a oferi o nouă perspectivă asupra potenţialei valori terapeutice a antioxidanţilor în tratamentul şi prevenirea disfuncţiei miocardice.

REFERINŢE

McCord, JM şi Fridovich, I. (1969). Superoxid dismutaza. O funcţie enzimatică pentru eritrocupreina (hemocupreina). J Biol Chem, 244, 6049-6055.

Dale, DC, Boxer, L. şi Liles, WC (2008). Fagocitele: neutrofile şi monocite. Sânge, 112, 935-945.

Assem, M., Teyssier, JR, Benderitter, M., et al. (1997). Modelul activităţii enzimatice a superoxid dismutazei şi modificările ARN în ventriculii inimii de şobolan după infarct miocardic. Am J Pathol, 151, 549-555.

Carlsson, LM, Jonsson, J., Edlund, T., et al. (1995). Şoarecii care nu au superoxid dismutază extracelulară sunt mai sensibili la hiperoxie. Proc Natl Acad Sci USA, 92, 6264-6268.

Li, Y., Huang, TT, Carlson, EJ, şi colab. (1995). Cardiomiopatie dilatată şi letalitate neonatală la şoarecii mutanţi lipsiţi de superoxid dismutază de mangan. Nat Genet, 11, 376-381.

Pandolfi, PP, Sonati, F., Rivi, R., et al. (1995). Perturbarea ţintită a genei menajere care codifică glucoza 6-fosfat dehidrogenaza (G6PD): G6PD este nelipsită pentru sinteza pentozei, dar esenţială pentru apărarea împotriva stresului oxidativ. EMBO J, 14, 5209-5215.

Motterlini, R., Gonzales, A., Foresti, R., et al. (1998). Monoxidul de carbon derivat din hemoxigenaza-1 contribuie la suprimarea răspunsurilor hipertensive acute in vivo. Circ Res, 83, 568-577.

Clark, JE, Foresti, R., Sarathchandra, P., et al. (2000). Bilirubina derivată din hemoxigenaza-1 ameliorează disfuncţia miocardică postischemică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278, H643-H651.

Vulapalli, SR, Chen, Z., Chua, BH, et al. (2002). Supraexprimarea cardioselectivă a HO-1 previne disfuncţia cardiacă indusă de I/R şi apoptoza. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 283, H688-H694.

Liu, X., Pachori, AS, Ward, CA, şi colab. (2006). Hemoxigenaza-1 (HO-1) inhibă remodelarea post-infarct miocardic şi restabileşte funcţia ventriculară. FASEB J, 20, 207-216.

Rotruck, JT, Pope, AL, Ganther, HE şi colab. (1973). Seleniu: rol biochimic ca component al glutation peroxidazei. Science, 179, 588-590.

Wu, J., & Xu, GL (1987). Conţinutul de seleniu din plasmă, peroxidază de glutation trombocitar şi activitatea superoxid dismutază a rezidenţilor din zona afectată de boala Kashin-Beck din China. J Trace Elem Electrolytes Health Dis, 1, 39-43.

Beck, MA, Shi, Q., Morris, VC, et al. (1995). Evoluţia genomică rapidă a unui coxsackievirus B3 non-virulent la şoarecii cu deficit de seleniu are ca rezultat selecţia de izolate virulente identice. Nat Med, 1, 433-436.

Kavanaugh-McHugh, AL, Ruff, A., Perlman, E., şi colab. (1991). Deficienţa de seleniu şi cardiomiopatie în sindromul imunodeficienţei dobândite. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 15, 347-349.

Hill, MF şi Singal, PK (1996). Stresul antioxidant şi oxidativ se modifică în timpul insuficienţei cardiace ulterioare infarctului miocardic la şobolani. Am J Pathol, 148, 291-300.

Sato, M., Sasaki, M., & Hojo, H. (1995). Rolurile antioxidante ale metalotioneinei şi mangan superoxid dismutază induse de factorul de necroză tumorală-alfa şi interleukina-6. Arch Biochem Biophys, 316, 738-744.

Cai, L. (2007). Cardiomiopatia diabetică şi prevenirea acesteia prin metalotioneină: dovezi experimentale, mecanisme posibile şi implicaţii clinice. Curr Med Chem, 14, 2193-2203.

Shioji, K., Nakamura, H., Masutani, H., şi colab. (2003). Reglarea redox de către tioredoxină în bolile cardiovasculare. Antioxid Redox Signal, 5, 795-802.

Nimata, M., Kishimoto, C., Shioji, K., et al. (2003). Supreglarea proteinei de reglare redox, tioredoxină, în probele de biopsie endomiocardică ale pacienţilor cu miocardită şi cardiomiopatii. Mol Cell Biochem, 248, 193-196.

Jekell, A., Hossain, A., Alehagen, U., et al. (2004). Niveluri circulante crescute de tioredoxină şi stres în insuficienţa cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 6, 883-890.

Koneru, S., Penumathsa, SV, Thirunavukkarasu, M., et al. (2009). Livrarea genei tioredoxinei-1 induce conservarea miocardică mediată de hemoxigenaza-1 după infarct cronic la şobolanii hipertensivi. Am J Hypertens, 22, 183-190.

Dhalla, AK, Hill, MF şi Singal, PK (1996). Rolul stresului oxidativ în tranziţia hipertrofiei la insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 28, 506-514.

Hamblin, M., Smith, HM şi Hill, MF (2007). Suplimentarea alimentară cu vitamina E ameliorează insuficienţa cardiacă în cardiomiopatia diabetică de tip I prin suprimarea generaţiei miocardice de 8-izo-prostaglandine F2alfa şi glutation oxidat. J Card Fail, 13, 884-892.

Diaz-Velez, CR, Garcia-Castineiras, S., Mendoza-Ramos, E., et al. (1996). Creşterea malondialdehidei în sângele periferic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am Heart J, 131, 146-152.

Mak, S., Lehotay, DC, Yazdanpanah, M., şi colab. (2000). Aldehidele nesaturate, inclusiv 4-OH-nonenal, sunt crescute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Card Fail, 6, 108-114.

McMurray, J., Chopra, M., Abdullah, I., et al. (1993). Dovezi ale stresului oxidativ în insuficienţa cardiacă cronică la om. Eur Heart J, 14, 1493-1498.

Tang, WH, Brennan, ML, Philip, K., şi colab. (2006). Nivelurile mieloperoxidazei plasmatice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am J Cardiol, 98, 796-799.

Ferrari, R., Bachetti, T., Confortini, R., et al. (1995). Receptorii solubili ai factorului de necroză tumorală la pacienţii cu diferite grade de insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 92, 1479-1486.

Sobotka, PA, Brottman, MD, Weitz, Z., şi colab. (1993). Creşterea pentanului respirator în insuficienţa cardiacă redusă de eliminarea radicalilor liberi. Free Radic Biol Med, 14, 643-647.

Ghatak, A., Brar, MJ, Agarwal, A., et al. (1996). Sistemul de radicali liberi oxi în insuficienţa cardiacă şi rolul terapeutic al vitaminei E orale. Int J Cardiol, 57, 119-127.

Keith, ME, Jeejeebhoy, KN, Langer, A., et al. (2001). Un studiu clinic controlat de suplimentare cu vitamina E la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Clin Nutr, 73, 219-224.

Liu, TZ, Stern, A. şi Morrow, JD (1998). Izoprostanii: produse bioactive unice ale peroxidării lipidelor. O privire de ansamblu. J Biomed Sci, 5, 415-420.

Moore, K., & Roberts, LJ, II (1998). Măsurarea peroxidării lipidelor. Free Radic Res, 28, 659-671.

Mallat, Z., Philip, I., Lebret, M., et al. (1998). Niveluri crescute de 8-izo-prostaglandine F2alpha în lichidul pericardic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă: un rol potenţial al stresului oxidant in vivo în dilataţia ventriculară şi progresia către insuficienţa cardiacă. Circulation, 97, 1536-1539.

Kameda, K., Matsunaga, T., Abe, N., et al. (2003). Corelarea stresului oxidativ cu activitatea metaloproteinazei matriceale la pacienţii cu boală coronariană. Rol posibil pentru remodelarea ventriculului stâng. Eur Heart J, 24, 2180-2185.

Polidori, MC, Pratico, D., Savino, K., et al. (2004). Nivelurile plasmatice crescute de izoprostan F2 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă sunt corelate cu statutul antioxidant şi severitatea bolii. J Card Fail, 10, 334-338.

Koyama, Y., Takeishi, Y., Arimoto, T., et al. (2007). Nivelul seric ridicat de pentozidină, un produs final de glicaţie avansată (AGE), este un factor de risc al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 13, 199-206.

Amir, O., Paz, H., Rogowski, O., şi colab. (2009). Nivelul seric de stres oxidativ se corelează cu parametrii clinici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică cronică. Clin Cardiol, 32, 199-203.

Yamamoto, M., Yang, G., Hong, C., şi colab. (2003). Inhibarea tioredoxinei endogene în inimă creşte stresul oxidativ şi hipertrofia cardiacă. J Clin Invest, 112, 1395-1406.

Shite, J., Qin, F., Mao, W., şi colab. (2001). Vitaminele antioxidante atenuează stresul oxidativ şi disfuncţia cardiacă în cardiomiopatia indusă de tahicardie. J Am Coll Cardiol, 38, 1734-1740.

Kono, Y., Nakamura, K., Kimura, H., et al. (2006). Niveluri crescute de deteriorare oxidativă a ADN-ului în ser şi miocard la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circ J, 70, 1001-1005.

Watanabe, E., Matsuda, N., Shiga, T., et al. (2006). Semnificaţia nivelurilor de 8-hidroxi-2'-deoxiguanozină la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. J Card Fail, 12, 527-532.

Sakai, H., Tsutamoto, T., Tsutsui, T., şi colab. (2006). Nivelul seric al acidului uric, parţial secretat de inima în deficienţă, este un marker de prognostic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circ J, 70, 1006-1011.

Kittleson, MM, St John, ME, Bead, V., şi colab. (2007). Nivelurile crescute de acid uric prezic compromisul hemodinamic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, independent de nivelurile de peptide natriuretice de tip B. Heart, 93, 365-367.

Kojima, S., Sakamoto, T., Ishihara, M., et al. (2005). Utilitatea prognostică a acidului uric seric după infarctul miocardic acut (studiul japonez al sindromului coronarian acut). Am J Cardiol, 96, 489-495.

Bergamini, C., Cicoira, M., Rossi, A., et al. (2009). Stresul oxidativ şi hiperuricemia: fiziopatologie, relevanţă clinică şi implicaţii terapeutice în insuficienţa cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 11, 444-452.

Anker, SD, Doehner, W., Rauchhaus, M., şi colab. (2003). Acidul uric şi supravieţuirea în insuficienţa cardiacă cronică: validare şi aplicare în stadializarea metabolică, funcţională şi hemodinamică. Circulation, 107, 1991-1997.

Ioachimescu, AG, Brennan, DM, Hoar, BM, et al. (2008). Acidul uric seric este un predictor independent al mortalităţii de toate cauzele la pacienţii cu risc crescut de boli cardiovasculare: un studiu de cohortă a bazei de date PreCIS (PreCIS). Artrita Rheum, 58, 623-630.

Ekundayo, OJ, Dell'italia, LJ, Sanders, PW şi colab. (2009). Asocierea dintre hiperuricemie şi insuficienţă cardiacă incidentă în rândul adulţilor în vârstă: un studiu de potrivire a tendinţei. Int J Cardiol, (Epub înainte de tipărire).

Hokamaki, J., Kawano, H., Yoshimura, M., şi colab. (2004). Nivelurile de biopirine urinare sunt crescute în raport cu severitatea insuficienţei cardiace. J Am Coll Cardiol, 43, 1880-1885.

Gupta, M., & Singal, PK (1989). Capacitate antioxidantă mai mare în timpul unei hipertrofii cronice stabile ale inimii. Circ Res, 64, 398-406.

Dhalla, AK şi Singal, PK (1994). Modificări antioxidante în inimile de cobai hipertrofiate şi eşuate. Am J Physiol, 266, H1280-H1285.

Prasad, K., Gupta, JB, Kalra, J., et al. (1996). Stresul oxidativ ca mecanism al insuficienţei cardiace în supraîncărcarea cronică de volum la modelul canin. J Mol Cell Cardiol, 28, 375-385.

Baumer, AT, Flesch, M., Wang, X., şi colab. (2000). Enzime antioxidante în inimile umane cu cardiomiopatie dilatată idiopatică. J Mol Cell Cardiol, 32, 121-130.

Dieterich, S., Bieligk, U., Beulich, K., şi colab. (2000). Expresia genică a enzimelor antioxidante în inima umană: expresie crescută a catalazei în inima în stadiu terminal. Tiraj, 101, 33-39.

Sam, F., Kerstetter, DL, Pimental, DR, et al. (2005). Creşterea producţiei de specii reactive de oxigen şi modificări funcţionale ale enzimelor antioxidante în miocardul uman cu defecţiune. J Card Fail, 11, 473-480.

Lonn, E., Bosch, J., Yusuf, S., şi colab. (2005). Efectele suplimentării pe termen lung cu vitamina E asupra evenimentelor cardiovasculare şi cancerului: un studiu controlat randomizat. JAMA, 293, 1338-1347.

Sia, YT, Parker, TG, Liu, P., şi colab. (2002). Supravieţuire îmbunătăţită post-infarct miocardic cu probucol la şobolani: efecte asupra funcţiei ventriculare stângi, morfologie, stres oxidativ cardiac şi expresie a citokinelor. J Am Coll Cardiol, 39, 148-156.

Kinugawa, S., Tsutsui, H., Hayashidani, S., et al. (2000). Tratamentul cu dimetiltiouree previne remodelarea ventriculului stâng şi eşecul după infarctul miocardic experimental la şoareci: rolul stresului oxidativ. Circ Res, 87, 392-398.

Berry, CE şi Hare, JM (2004). Xantin oxidoreductaza şi boli cardiovasculare: mecanisme moleculare şi implicaţii patofiziologice. J Physiol, 555, 589-606.

Cappola, TP, Kass, DA, Nelson, GS şi colab. (2001). Alopurinolul îmbunătăţeşte eficienţa miocardică la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circulation, 104, 2407-2411.

de Jong, JW, Schoemaker, RG, de Jonge, R., et al. (2000). Expresie şi activitate îmbunătăţite a xantinei oxidoreductazei în inima afectată. J Mol Cell Cardiol, 32, 2083-2089.

Engberding, N., Spiekermann, S., Schaefer, A., şi colab. (2004). Alopurinolul atenuează remodelarea şi disfuncţia ventriculară stângă după infarctul miocardic experimental: o nouă acţiune pentru un medicament vechi? Circulation, 110, 2175-2179.

Ekelund, UE, Harrison, RW, Shokek, O., et al. (1999). Alopurinolul intravenos scade consumul de oxigen miocardic şi creşte eficienţa mecanică la câinii cu insuficienţă cardiacă indusă de stimulare. Circ Res, 85, 437-445.

Amado, LC, Saliaris, AP, Raju, SV, et al. (2005). Inhibarea xantinei oxidazei ameliorează disfuncţia cardiovasculară la câinii cu insuficienţă cardiacă indusă de stimulare. J Mol Cell Cardiol, 39, 531-536.

Minhas, KM, Saraiva, RM, Schuleri, KH, et al. (2006). Inhibarea xantinei oxidoreductazei cauzează remodelare inversă la şobolani cu cardiomiopatie dilatată. Circ Res, 98, 271-279.

Doehner, W., Schoene, N., Rauchhaus, M., şi colab. (2002). Efectele inhibării xantinei oxidazei cu alopurinol asupra funcţiei endoteliale şi a fluxului sanguin periferic la pacienţii hiperuricemici cu insuficienţă cardiacă cronică: rezultate din 2 studii controlate cu placebo. Circulation, 105, 2619-2624.

Farquharson, CA, Butler, R., Hill, A., şi colab. (2002). Alopurinolul îmbunătăţeşte disfuncţia endotelială în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 106, 221-226.

Cingolani, HE, Plastino, JA, Escudero, EM, et al. (2006). Efectul inhibării xantinei oxidazei asupra fracţiei de ejecţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: studiu La Plata. J Card Fail, 12, 491-498.

Hare, JM, Mangal, B., Brown, J., şi colab. (2008). Impactul oxipurinolului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică. Rezultatele studiului OPT-CHF. J Am Coll Cardiol, 51, 2301-2309.

Kogler, H., Fraser, H., McCune, S., şi colab. (2003). Îmbunătăţirea disproporţionată a contractilităţii miocardice de către inhibitorul de xantină oxidază, oxipurinol, în miocardul de şobolan defect. Cardiovasc Res, 59, 582-592.

Griendling, KK, Minieri, CA, Ollerenshaw, JD, et al. (1994). Angiotensina II stimulează activitatea NADH şi NADPH oxidază în celulele musculare netede vasculare cultivate. Circ Res, 74, 1141-1148.

Griendling, KK şi Ushio-Fukai, M. (1998). Controlul redox al proliferării muşchilor netezi vasculari. J Lab Clin Med, 132, 9-15.

Xiao, L., Pimentel, DR, Wang, J., et al. (2002). Rolul speciilor reactive de oxigen şi al NAD(P)H oxidazei în semnalizarea receptorilor alfa(1)-adrenergici în miocitele cardiace de şobolan adulţi. Am J Physiol Cell Physiol, 282, C926-C934.

Bendall, JK, Cave, AC, Heymes, C., şi colab. (2002). Rolul pivot al unei gp91(phox)-conţinând NADPH oxidază în hipertrofia cardiacă indusă de angiotensină II la şoareci. Tiraj, 105, 293-296.

Singal, PK, Dhillon, KS, Beamish, RE şi colab. (1982). Leziuni ale celulelor miocardice şi modificări cardiovasculare datorate perfuziei iv de adrenocrom la şobolani. Br J Exp Pathol, 63, 167-176.

Singh, K., Communal, C., Sawyer, DB, et al. (2000). Reglarea adrenergică a apoptozei miocardice. Cardiovasc Res, 45, 713-719.

Goto, T. şi Shikama, K. (1974). Autooxidarea oximioglobinei native din muşchiul inimii bovine. Arch Biochem Biophys, 163, 476-481.

Tsutsui, H., Kinugawa, S. şi Matsushima, S. (2009). Stresul oxidativ mitocondrial şi disfuncţia în remodelarea miocardică. Cardiovasc Res, 81, 449-456.

Ide, T., Tsutsui, H., Kinugawa, S., et al. (1999). Complexul I mitocondrial de transport de electroni este o sursă potențială de radicali liberi de oxigen în miocardul defect. Circ Res, 85, 357-363.

Griendling, KK, Sorescu, D., & Ushio-Fukai, M. (2000). NAD(P)H oxidaza: rol în biologia și bolile cardiovasculare. Circ Res, 86, 494-501.

Irani, K., Xia, Y., Zweier, JL, et al. (1997). Semnalizarea mitogenă mediată de oxidanți în fibroblastele transformate cu Ras. Science, 275, 1649-1652.

Siwik, DA, Tzortzis, JD, Pimental, DR, et al. (1999). Inhibarea superoxid dismutazei cupru-zinc induce creșterea celulelor, fenotipul hipertrofic și apoptoza în miocitele cardiace de șobolan neonatal in vitro. Circ Res, 85, 147-153.

Pimentel, DR, Amin, JK, Xiao, L., et al. (2001). Speciile reactive de oxigen mediază răspunsurile hipertrofice și apoptotice dependente de amplitudine la întinderea mecanică în miocitele cardiace. Circ Res, 89, 453-460.

Nakamura, K., Fushimi, K., Kouchi, H., et al. (1998). Efectele inhibitoare ale antioxidanților asupra hipertrofiei miocitelor cardiace de șobolan neonatal indusă de factorul de necroză tumorală-alfa și angiotensina II. Circulation, 98, 794-799.

Leri, A., Claudio, PP, Li, Q., et al. (1998). Eliberarea mediată de întindere a angiotensinei II induce apoptoza miocitelor prin activarea p53 care îmbunătățește sistemul local renină-angiotensină și scade raportul proteinei Bcl-2-la-Bax în celulă. J Clin Invest, 101, 1326-1342.

Cheng, TH, Shih, NL, Chen, SY, și colab. (1999). Speciile reactive de oxigen modulează expresia genei c-fos indusă de endotelină în cardiomiocite. Cardiovasc Res, 41, 654-662.

Kometiani, P., Li, J., Gnudi, L., et al. (1998). Căile multiple de transducție a semnalului leagă Na+/K+-ATPaza de genele legate de creștere din miocitele cardiace. Rolurile Ras și protein kinazelor activate de mitogeni. J Biol Chem, 273, 15249-15256.

Bedard, K. și Krause, KH (2007). Familia NOX a NADPH oxidazelor generatoare de ROS: fiziologie și patofiziologie. Physiol Rev, 87, 245-313.

Wang, HD, Xu, S., Johns, DG și colab. (2001). Rolul NADPH oxidazei în răspunsul la stresul hipertrofic și oxidativ vascular la angiotensina II la șoareci. Circ Res, 88, 947-953.

Aikawa, R., Komuro, I., Yamazaki, T., et al. (1997). Stresul oxidativ activează kinazele extracelulare reglate de semnal prin Src și Ras în miocite cardiace cultivate de șobolani nou-născuți. J Clin Invest, 100, 1813-1821.

Sawyer, DB, Fukazawa, R., Arstall, MA, et al. (1999). Apoptoza indusă de daunorubicină în miocitele cardiace de șobolan este inhibată de dexrazoxan. Circ Res, 84, 257-265.

Speyer, JL, Green, MD, Kramer, E., şi colab. (1988). Efectul protector al bispiperazinedionei ICRF-187 împotriva toxicităţii cardiace induse de doxorubicină la femeile cu cancer de sân avansat. N Engl J Med, 319, 745-752.

Cheng, W., Li, B., Kajstura, J., şi colab. (1995). Moartea programată a celulelor miocitelor indusă de întindere. J Clin Invest, 96, 2247-2259.

Sugden, PH şi Clerk, A. (1998). Protein kinaze activate de mitogen „responsive la stres" (kinaze N-terminale c-Jun şi protein kinaze activate de mitogen p38) în miocard. Circ Res, 83, 345-352.

Clerk, A., Michael, A., & Sugden, PH (1998). Stimularea sub-familiilor multiple de protein kinaze activate de mitogeni prin stresul oxidativ şi fosforilarea proteinei mici de şoc termic, HSP25/27, în miocitele ventriculare neonatale. Biochem J, 333, 581-589.

Clerk, A., Fuller, SJ, Michael, A., et al. (1998). Stimularea proteine kinazelor activate de mitogen „reglate de stres" (protein kinaze activate de stres/kinaze N-terminale c-Jun şi protein kinaze activate de p38-mitogen) în inimile de şobolan perfuzate prin stres oxidativ şi de altă natură. J Biol Chem, 273, 7228-7234.

Wang, Y., Su, B., Sah, VP, et al. (1998). Hipertrofia cardiacă indusă de protein kinaza kinaza 7 activată de mitogen, un activator specific pentru kinaza c-Jun NH2-terminală în celulele musculare ventriculare. J Biol Chem, 273, 5423-5426.

Xiao, L., Pimental, DR, Amin, JK, şi colab. (2001). MEK1/2-ERK1/2 mediază hipertrofia stimulată de receptorul alfa1-adrenergic la miocitele ventriculare de şobolan adulţi. Am J Physiol, 33, 779-787.

Turner, NA, Xia, F., Azhar, G., şi colab. (1998). Stresul oxidativ induce fragmentarea ADN-ului şi activarea caspazei prin calea kinazei terminale c-Jun NH2 în celulele musculare cardiace H9c2. J Mol Cell Cardiol, 30, 1789-1801.

Yue, TL, Ma, XL, Gu, JL şi colab. (1998). Carvedilolul inhibă activarea protein kinazei activate de stres şi reduce leziunile de reperfuzie în inima perfuzată de iepure. Eur J Pharmacol, 345, 61-65.

Reed, JC (1997). Citocromul c: nu pot trăi cu el — nu pot trăi fără el. Cell, 91, 559-562.

Reed, JC, Jurgensmeier, JM şi Matsuyama, S. (1998). Proteinele familiei Bcl-2 şi mitocondriile. Biochim Biophys Acta, 1366, 127-137.

von Harsdorf, R., Li, PF, & Dietz, R. (1999). Căi de semnalizare în apoptoza cardiomiocitelor induse de specii reactive de oxigen. Circulation, 99, 2934-2941.

Lee, Y. şi Gustafsson, AB (2009). Rolul apoptozei în bolile cardiovasculare. Apoptosis, 14, 536-548.

Kaufman, RJ (2002). Orchestrarea răspunsului proteic desfăşurat în sănătate şi boală. J Clin Invest, 110, 1389-1398.

Glembotski, CC (2008). Rolul răspunsului proteic desfăşurat în inimă. J Mol Cell Cardiol, 44, 453-459.

Okada, K., Minamino, T., Tsukamoto, Y., et al. (2004). Stresul prelungit al reticulului endoplasmatic în inima hipertrofică şi insuficientă după constricţia aortică: posibila contribuţie a stresului reticulului endoplasmatic la apoptoza miocitelor cardiace. Circulation, 110, 705-712.

Mao, W., Fukuoka, S., Iwai, C., et al. (2007). Apoptoza cardiomiocitelor în cardiomiopatia autoimună: mediată prin stresul reticulului endoplasmatic şi exagerată de norepinefrină. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 293, H1636-H1645.

Hamada, H., Suzuki, M., Yuasa, S., et al. (2004). Cardiomiopatie dilatată cauzată de controlul calităţii reticulului endoplasmatic aberant la şoarecii transgenici mutanţi ai receptorului KDEL. Mol Cell Biol, 24, 8007-8017.

Liu, J., Mao, W., Iwai, C., et al. (2008). Transferul pasiv adoptiv al cardiomiopatiei imune a peptidei adrenoceptorului beta1 de iepure în şoarecele Rag2-/-: participarea la stresul ER. J Mol Cell Cardiol, 44, 304-314.

Guo, R., Ma, H., Gao, F., şi colab. (2009). Metalotioneina atenuează stresul reticulului endoplasmatic indus de stresul oxidativ şi disfuncţia miocardică. J Mol Cell Cardiol, 47, 228-237.

Malhotra, JD şi Kaufman, RJ (2007). Stresul reticulului endoplasmatic şi stresul oxidativ: un cerc vicios sau o sabie cu două tăişuri? Antioxid Redox Signal, 9, 2277-2293.

Li, Q. şi Ren, J. (2006). Supraexpresia cardiacă a metalotioneinei salvează disfuncţia cardiomiocitelor indusă de aportul cronic de alcool: rolul Akt, ţinta mamiferelor a rapamicinei şi kinazei p70s6 ribozomale. Alcool, 41, 585-592.

Morishima, N., Nakanishi, K., Tsuchiya, K., et al. (2004). Translocarea Bim în reticulul endoplasmatic (ER) mediază semnalizarea stresului ER pentru activarea caspazei-12 în timpul apoptozei induse de stresul ER. J Biol Chem, 279, 50375-50381.

Puthalakath, H., O'Reilly, LA, Gunn, P., et al. (2007). Stresul ER declanşează apoptoza prin activarea proteinei Bim numai pentru BH3. Cell, 129, 1337-1349.

Nickson, P., Toth, A. şi Erhardt, P. (2007). PUMA este critică pentru apoptoza cardiomiocitelor neonatale indusă de stresul reticulului endoplasmatic. Cardiovasc Res, 73, 48-56.

Arai, M., Alpert, NR, MacLennan, DH, et al. (1993). Modificări ale expresiei genei reticulului sarcoplasmatic în insuficienţa cardiacă umană. Un posibil mecanism pentru modificări ale proprietăţilor sistolice şi diastolice ale miocardului defect. Circ Res, 72, 463-469.

Cohen, RA şi Adachi, T. (2006). Vasodilataţia indusă de oxid nitric: reglarea prin s-glutationare fiziologică şi oxidare patologică a ATPazei de calciu a reticulului endoplasmatic sarcoplasmatic. Trends Cardiovasc Med, 16, 109-114.

Goldhaber, JI şi Qayyum, MS (2000). Radicalii liberi de oxigen şi cuplarea excitaţie contracţie. Semnal antioxid Redox, 2, 55-64.

Litwin, SE şi Bridge, JH (1997). Schimb crescut de Na(+)-Ca2+ în inima infarctată. Implicaţii pentru cuplarea excitaţie-contracţie. Circ Res, 81, 1083-1093.

Campbell, DL, Stamler, JS şi Strauss, HC (1996). Modularea redox a canalelor de calciu de tip L în miocitele ventriculare ale dihorului. Reglarea cu mecanism dublu de către oxid nitric şi S-nitrozotioli. J Gen Physiol, 108, 277-293.

Xu, L., Eu, JP, Meissner, G., şi colab. (1998). Activarea canalului cardiac de eliberare a calciului (receptorul de rianodină) prin poli-S-nitrozilare. Science, 279, 234-237.

Spinale, FG, Coker, ML, Bond, BR şi colab. (2000). Degradarea matricei miocardice şi activarea metaloproteinazei în inima în deficienţă: o potenţială ţintă terapeutică. Cardiovasc Res, 46, 225-238.

Siwik, DA, Pagano, PJ şi Colucci, WS (2001). Stresul oxidativ reglează sinteza colagenului şi activitatea metaloproteinazei matriceale în fibroblastele cardiace. Am J Physiol Cell Physiol, 280, C53-C60.

Stamler, JS, Simon, DI, Osborne, JA, et al. (1992). S-nitrozilarea proteinelor cu oxid nitric: sinteza şi caracterizarea compuşilor biologic activi. Proc Natl Acad Sci USA, 89, 444-448.

Michel, JB, Feron, O., Sacks, D., et al. (1997). Reglarea reciprocă a oxidului nitric sintazei endoteliale de către Ca2+-calmodulină şi caveolină. J Biol Chem, 272, 15583-15586.

Singh, K., Balligand, JL, Fischer, TA şi colab. (1996). Reglarea sintetazei de oxid nitric inductibil de citokine în miocite cardiace şi celule endoteliale microvasculare. Rolul kinazelor extracelulare reglate de semnal 1 şi 2 (ERK1/ERK2) şi STAT1 alfa. J Biol Chem, 271, 1111-1117.

Haywood, GA, Tsao, PS, von der Leyen, HE, et al. (1996). Exprimarea sintetazei de oxid nitric inductibil în insuficienţa cardiacă umană. Circulation, 93, 1087-1094.

Palacios-Callender, M., Quintero, M., Hollis, VS, et al. (2004). NO endogen reglează producţia de superoxid la concentraţii scăzute de oxigen prin modificarea stării redox a citocromului c oxidazei. Proc Natl Acad Sci USA, 101, 7630-7635.

Mannick, JB, Miao, XQ şi Stamler, JS (1997). Oxidul nitric inhibă apoptoza indusă de Fas. J Biol Chem, 272, 24125-24128.

Feng, Q., Song, W., Lu, X., şi colab. (2002). Dezvoltarea insuficienţei cardiace şi a defectelor congenitale ale septului la şoarecii lipsiţi de sintaza endotelială de oxid nitric. Circulation, 106, 873-879.

Pacher, P., Beckman, JS şi Liaudet, L. (2007). Oxidul nitric şi peroxinitrit în sănătate şi boală. Physiol Rev, 87, 315-424.

Ischiropoulos, H., Zhu, L., Chen, J., şi colab. (1992). Nitrarea tirozinei mediată de peroxinitrit catalizată de superoxid dismutază. Arch Biochem Biophys, 298, 431-437.

Xia, Y., Roman, LJ, Masters, BS, et al. (1998). Sintaza de oxid nitric inductibil generează superoxid din domeniul reductazei. J Biol Chem, 273, 22635-22639.

Zimmet, JM şi Hare, JM (2006). Interacţiuni nitro-redox în sistemul cardiovascular. Circulaţie, 114, 1531-1544.

Pinsky, DJ, Cai, B., Yang, X., şi colab. (1995). Efectele letale ale oxidului de azot indus de citokine asupra miocitelor cardiace sunt blocate de antagonismul oxidului nitric sintazei sau de factorul de creştere transformator beta. J Clin Invest, 95, 677-685.

Arstall, MA, Sawyer, DB, Fukazawa, R., et al. (1999). Apoptoza mediată de citokine în miocitele cardiace: rolul inducţiei de oxid nitric sintetazei inductibile şi generarea de peroxinitrit. Circ Res, 85, 829-840.

Sam, F., Sawyer, DB, Xie, Z., şi colab. (2001). Şoarecii care nu au oxid nitric sintaza inductibilă au îmbunătăţit funcţia contractilă a ventriculului stâng şi au redus moartea celulelor apoptotice după infarctul miocardic. Circ Res, 89, 351-356.

Ishiyama, S., Hiroe, M., Nishikawa, T., et al. (1997). Oxidul nitric contribuie la progresia leziunilor miocardice în miocardita autoimună experimentală la şobolani. Circulation, 95, 489-496.

MacMillan-Crow, LA, Crow, JP, Kerby, JD şi colab. (1996). Nitrarea şi inactivarea mangan superoxid dismutază în respingerea cronică a alografelor renale umane. Proc Natl Acad Sci USA, 93, 11853-11858.

Mikami, S., Kawashima, S., Kanazawa, K., et al. (1997). Tratamentul cu doze mici de N omega-nitro-L-arginină cu ester metilic îmbunătăţeşte rata de supravieţuire şi scade leziunea miocardică într-un model murin de miocardită virală indusă de virusul coxsackie B3. Circ Res, 81, 504-511.

McMurray, J., McLay, J., Chopra, M., şi colab. (1990). Dovezi pentru o activitate îmbunătăţită a radicalilor liberi în insuficienţa cardiacă congestivă cronică secundară bolii coronariene. Am J Cardiol, 65, 1261-1262.

Belch, JJ, Bridges, AB, Scott, N. şi colab. (1991). Radicali liberi de oxigen şi insuficienţă cardiacă congestivă. Br Heart J, 65, 245-248.

Keith, M., Geranmayegan, A., Sole, MJ, şi colab. (1998). Creşterea stresului oxidativ la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 31, 1352-1356.

Polidori, MC, Savino, K., Alunni, G., et al. (2002). Antioxidanţii lipofili din plasmă şi malondialdehida la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: relaţie cu severitatea bolii. Free Radic Biol Med, 32, 148-152.

Campolo, J., De Maria, R., Caruso, R., et al. (2007). Glutationul din sânge ca marker independent al peroxidării lipidelor în insuficienţa cardiacă. Int J Cardiol, 117, 45-50.

Nonaka-Sarukawa, M., Yamamoto, K., Aoki, H., et al. (2003). Creşterea concentraţiilor urinare de 15-F2t-izoprostan la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă non-ischemică: un marker al stresului oxidativ. Heart, 89, 871-874.

Pignatelli, P., Cangemi, R., Celestini, A., et al. (2008). Factorul de necroză tumorală alfa reglează CD40L trombocitar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Cardiovasc Res, 78, 515-522.

Cicoira, M., Zanolla, L., Rossi, A., et al. (2002). Nivelurile crescute ale acidului uric seric sunt asociate cu disfuncţia diastolică la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. Am Heart J, 143, 1107-1111.

Sia, YT, Lapointe, N., Parker, TG, et al. (2002). Efectele benefice ale utilizării pe termen lung a probucolului antioxidant în insuficienţa cardiacă la şobolan. Circulation, 105, 2549-2555.

CAPITOLUL 13

Determinanţi celulari şi moleculari: o vedere de la 30.000 de picioare, 198

Măsurarea funcţiei sistolice prin relaţii presiune-volum, 200

Reglementare Beat-to-Beat de

Funcţia sistolică, 202

Măsuri integrative ale funcţiei sistolice, 203

Impactul încărcării pericardice asupra funcţiei sistolice, 205

Interacţiunea ventriculară-arterială, 205

Tratamentul sistolic

Disfuncţie, 206

Efectele sistolice ale disincroniei şi resincronizării, 208

Rezumat, 208

Alterări ale funcţiei ventriculare insuficienţă cardiacă sistolice

David A. Kass

Depresia cardiacă sistolică este un semn distinctiv al multor pacienţi cu insuficienţă cardiacă. Ea reflectă o slăbiciune fundamentală a pompei şi, prin urmare, incapacitatea acesteia de a furniza un debit cardiac suficient la o presiune arterială medie adecvată. Inima defectuoasă prezintă adesea atât scăderi majore ale funcţiei sistolice în repaus, cât şi limitări ale rezervei sistolice necesare indivizilor pentru a desfăşura activităţi normale ale vieţii zilnice şi exerciţii fizice. Mecanismele care stau la baza disfuncţiei sistolice sunt numeroase, variind de la modificări post-translaţionale ale proteinelor miofilamentului care deprimă dezvoltarea forţelor şi interacţiunea calciului, ciclul calciu deprimat (vezi capitolul 3) în şi din reticulul sarcoplasmatic, funcţia alterată a canalului ionic, anomalii mitocondriale şi metabolice, inclusiv anomalii mitocondriale şi metabolice, inclusiv remodelarea celulelor şi pierderea structurală a celulelor, capitolul 6 şi pierderea structurală a membranei, capitolul 6. semnalizarea receptorului1-3 (Figura 13-1). În plus, interacţiunile dintre miocite şi vasculatură oferă suficienti nutrienţi şi potrivirea angiogenezei cu organomegalia este considerată importantă pentru menţinerea funcţiei.4,5 În cele din urmă, există o comunicare strânsă între miocite şi mediul matricei, implicând semnalizare cheie în ambele direcţii care modifică ţesutul de colagen şi activează cascade moleculare în celulele musculare.6

Demonstrarea directă a funcţiei anormale a miocitelor în inimile în deficienţă a fost realizată folosind miocite izolate în care scurtarea sarcomerului este în general măsurată în celulele neîncărcate şi preparate musculare în care forţa şi lungimea dezvoltate sunt măsurate. Sunt utilizate preparate intacte şi deteriorate chimic de membrană (cu piele), acestea din urmă pentru a evalua modificările dependenţei de calciu a miofilamentului. Rezultatele acestor studii obţinute într-o varietate de modele experimentale de insuficienţă cardiacă şi boli umane sunt discutate în altă parte în Capitolul 3. În inimile intacte, cuantificarea şi analiza disfuncţiei sistolice este mai complexă, având în vedere dependenţa majorităţii măsurilor de structura complexă a camerei şi de condiţiile de încărcare ambientală care sunt impuse inimii şi adesea anormale în starea de insuficienţă cardiacă. De exemplu, cea mai obişnuită măsură – fracţia de ejecţie – este determinată nu numai de proprietăţile peretelui muscular, ci şi de remodelarea camerei şi de solicitările impuse de sistemul arterial şi încărcarea de volum din circuitul venos.

Ambiguităţile asociate cu multe evaluări comune ale funcţiei sistolice camerei nu sunt doar de interes academic, deoarece ele însele ar fi putut contribui la o istorie dezamăgitoare a eforturilor de îmbunătăţire a funcţiei sistolice în inima insuficientă. Fracţia de ejecţie nu este nici foarte specifică, nici deosebit de sensibilă la modificări ale funcţiei contractile

subiacente.7 Astfel, dozarea produselor farmaceutice pentru a obține o anumită modificare a EF poate risca să influențeze studiile către testarea dozelor mai mari de medicamente care în cele din urmă se dovedesc dezamăgitoare. În plus, clasificarea insuficienței cardiace pe baza unui parametru precum EF poate introduce ambiguități. Interpretarea unui FE mai mic de 30% la un pacient de clasa I NYHA în urma unui infarct miocardic este destul de diferită de cea a unui individ cu simptome de clasa III asociate cu cardiomiopatie dilatativă. Ambele scăderi ale FE reflectă în mare măsură dilatarea remodelării camerei care mărește volumul diastolic final, în ciuda unui volum stroke relativ păstrat. Cu toate acestea, într-un caz, remodelarea infarctului domină acest declin, iar miocardul rezidual ar putea fi destul de normal și capabil să asigure o rezervă cardiacă adecvată. În celălalt exemplu, miopatia este difuză și este puțin

capacitate de rezerva. Aceste două situații pot arăta similare atunci când sunt evaluate prin parametrii convenționali, cum ar fi tensiunea arterială, debitul cardiac sau FE, dar pot fi foarte diferite atunci când sunt privite prin abordări alternative, cum ar fi relațiile presiune-volum.8

Scopul acestui capitol este de a trece în revistă înțelegerea actuală a mecanismelor care stau la baza depresiei sistolice în insuficiența cardiacă, relația dintre proprietățile determinate de mușchi și disfuncția evaluată în camera intactă, metodele de evaluare a funcției sistolice și impactul diferitelor influențe de încărcare asupra acestor măsuri, interacțiunea funcției sistolice cu sistemul de încărcare arterială/arterială, interacțiunea țintă arterială/arterială sau interacțiunea ventriculară/arteeeutică. disfuncția sistolică și contribuția sincroniei contractile și efectele resincronizării artificiale asupra funcției sistolice.

DETERMINANȚI CELULARI ȘI MOLECULARI: O VEDERE DE LA 30.000 DE PIECI

Cele mai mari progrese în înțelegerea insuficienței cardiace din ultimul deceniu au venit din noile înțelegeri ale semnalizării moleculare implicate și impactul acesteia asupra patobiologiei la nivel celular și de organ. Dreptatea deplină a acestui subiect este o carte în sine, dar cititorul este trimis la Capitolul 2 pentru o revizuire mai cuprinzătoare în volumul actual. Aici, vreau să ofer o scurtă prezentare generală a componentelor cheie care sunt implicate în insuficiența sistolice. Generarea forței sistolice începe la nivelul punții încrucișate actină-miozină, care la rândul său este cuplată prin intermediul proteinelor structurale la membrana de suprafață pentru a transduce deformarea la contracția netă a camerei. Proteinele contractile în sine pot juca un rol central în depresia sistolice, atât din cauza mutațiilor genetice care deprimă funcția motoarelor moleculare,9-11, cât și prin modificări post-translaționale, în special ale proteinelor reglatoare din filament subțire care modifică contracția.12-13 Modelele de șoarece recapitulând mutațiile miozinei asociate cu cardiomiopatia dilatativă au arătat o slăbire a puterii de generare a încrucișării în funcția de generare a încrucișării. bridge.14 Mutațiile proteinei C care leagă miozină (MyBP-C) sunt cea mai frecventă cauză a cardiomiopatiei hipertrofice, deși

pierderea funcţiei acestei proteine are ca rezultat o miopatie dilatată asociată cu o capacitate redusă a mușchiului de a susține contracţia sistolice.15-10 La fel de importante sunt modificările proteinelor reglatoare care pot implica fosforilare, modulare redox sau clivaj enzimatic (vezi capitolul 3). Dovezile tot mai mari susţin modificări ale fosforilării troponinei I şi troponinei T în mediarea disfuncţiei sistolice în inima care defectează din cauza pierderii răspunsului muscular normal la calciu. TnI poate suferi, de asemenea, trunchiere proteolitică asociată cu proteaza calpainã. Acest lucru a fost raportat pentru prima dată în miocardul uluit post-ischemic şi, prin ea însăşi, induce o inimă cu funcţia sistolica deprimată şi dilatarea camerei.17 Starea de fosforilare MyBP-C are, de asemenea, un impact asupra funcţiei sistolice, iar reducerea acestei fosforilări la modelele animale şi insuficienţa cardiacă umană poate contribui, de asemenea, la funcţia sarcomerului deprimată.10-18. ţinta diferitelor kinaze şi fosfataze, precum şi pentru alte modificări post-translaţionale din cauza oxidării, nitrării, nitrozilării şi glicozilării, este un domeniu de cercetare în evoluţie rapidă.

Modificări critice apar, de asemenea, în proteinele care leagă miofibrilele de membrana celulară pentru a transduce scurtarea. Anomalii ale proteinei membrelor musculare (MLP), sarcoglican, desmină, distrofină, vinculină, metavinculină, laminină şi lamină au fost cuplate cu un ventricul deprimat dilatat la om.19-24 Modelele murine care implică aceste proteine au fost asociate cu anomalii morfogene, defecte congenitale şi cardiomiopatie.

Disfuncţia sistolică este, de asemenea, dependentă în mod critic de anomaliile homeostaziei calciului (vezi capitolul 3).25-27 Au fost descrise modificări de la nivelul canalelor de calciu tensionate şi al schimbătorului sodiu-calciu până la modificarea expresiei şi funcţiei proteinelor reticulare sarcoplasmatice majore implicate în ciclul calciului, cum ar fi fosalamban calciu şi SR-fosfaza. Schimbările în aceste proteine şi în proteinele înrudite sunt

în prezent explorate ca potenţiale noi căi terapeutice. O cale de semnalizare înrudită este inhibitorul fosfatazei I-1, care inactivează scăderea nivelurilor PP1.28 I-1 în insuficienţa cardiacă, sporind defosforilarea PP1 a fosfolambanului, contribuind la depresia sistolică. Protein kinaza A activează I-1, iar reglarea în jos a acestei căi în inima în deficienţă poate contribui în continuare la această schimbare. Efecte opuse apar de la proteinkinaza Ca (de exemplu, inhibarea I-1, care duce la o defosforilare (inactivare) mai mare a fosfolambanului), iar reglarea în sus a PKGa în insuficienţa cardiacă este un alt mecanism propus al disfuncţiei sistolice. receptorul de rianodină pentru a spori scurgerea de calciu SR.30-32 În timp ce atenţia anterioară s-a pus pe nivelurile de expresie ale proteinelor cheie de manipulare a calciului, tot mai multe dovezi susţin, de asemenea, schimbări cheie la nivel post-traducţional care implică mai mult decât fosforilarea. Acestea şi alte modificări în manipularea calciului sunt analizate mai pe larg în altă parte în acest volum.

Modificările de semnalizare moleculară observate în inima în deficienţă sunt vaste şi, pe măsură ce din ce în ce mai mulţi sunt manipulaţi de studii genetice selective de câştig şi pierdere a funcţiei, rolul lor în insuficienţa contractilă este dezvăluit. Ca rezultat, noi abordări pentru a trata funcţia deprimată a pompei se concentrează acum sub suprafaţa celulei pentru a viza mai direct programele de transcripţie a enzimelor şi/sau genelor. Această lucrare a fost recent revizuită în altă parte şi nu va fi discutată în continuare în acest capitol.1,2,30 Alţi doi factori majori care contribuie la disfuncţia sistolice care câştigă din ce în ce mai multă atenţie sunt energia şi metabolismul. Anomaliile funcţiei mitocondriale şi generarea de ATP şi modificările metabolismului glucozei şi acizilor graşi în inima în deficienţă au fost legate mecanic de dilatarea şi disfuncţia camerei.37 Un prim exemplu este impactul nivelurilor reduse ale factorului de transcripţie PGC1a, care serveşte ca un regulator principal al energiei.38,39.

Disfuncţia sistolică evoluează, de asemenea, din modificări în afara miocitului, în special de la cuplarea celulei la matricea extracelulară şi la aportul vascular care înconjoară fiecare celulă musculară. Semnalizarea prin proteine precum p534 şi diverse cascade de semnalizare a factorilor de creştere5 sunt considerate a fi importantă în menţinerea vasculogenezei adecvate pentru a se potrivi cu cerinţele crescute de muncă şi hipertrofie în inima în deficienţă, iar inadecvarea acestei potriviri are ca rezultat o performanţă scăzută.

**200 Studii recente au descoperit că modificări ale funcţiei inimii pot apărea prin manipularea genetică a fibroblastelor şi invers—I indică o comunicare puternică de semnalizare între sisteme.40 Dilatarea camerei care însoţeşte activarea metaloproteinazelor (vezi capitolul 5), cu remodelarea sa consecventă a matricei extracelulare, este un proces extrem de activ şi contribuie puternic la CH14-sistolic. Geometria miocitelor este, de asemenea, modificată (mai mult mai subţire) şi probabil joacă un rol de asemenea.44 Inversarea dilatării cronice şi remodelarea geometrică a miocitelor cu o varietate de terapii este adesea cuplată cu îmbunătăţirea funcţiei sistolice, deşi cauza şi efectul precis nu pot fi determinate din aceste studii.45-47.**

MĂSURAREA FUNCŢIEI SISTOLICE PRIN RELATII PRESIUNE-VOLUM

Există multe modalităţi prin care disfuncţia sistolice poate fi evaluată, cele mai frecvente fiind scăderea scurtării fracţionale sau a fracţiei de ejecţie. Alţi parametri includ capacitatea inimii de a genera putere maximă (presiune x debit), rata maximă de creştere a presiunii, capacitatea inimii de a genera muncă externă pentru un anumit volum diastolic, etc.7 Dezvoltarea unor astfel de măsuri analitice a fost un obiectiv major al fiziologiei la sfârşitul anilor 1970 şi începutul anilor 1980, iar instrumentele au rămas în cele din urmă aceleaşi de atunci. Printre instrumentele mai puternice a fost reprezentarea contractilităţii cardiace prin intermediul buclelor şi relaţiilor simultane presiune-volum.48 Acest cadru este acum utilizat pe scară largă în studiile modificate genetic la şoareci49 şi în alte modele experimentale şi a fost folosit pentru a defini fiziopatologia insuficienţei cardiace umane şi progresele terapeutice de câteva decenii.50-51.

Un concept central care a condus iniţial analiza funcţiei sistolice cardiace prin relaţiile presiune-volum a fost noţiunea că activarea muşchiului sistolic cardiac a implicat o modificare a proprietăţilor sale materiale care sunt reflectate de rigiditatea sa. Pe măsură ce proteinele contractile interacţionează, muşchiul se schimbă de la o stare relaxată în diastolă la una destul de rigidă datorită dezvoltării de punţi încrucişate legate activ şi comprimării titinei arcului molecular intrasarcomeric. Dacă o trabeculă cardiacă fixă se află la o lungime constantă, această rigidizare a fost direct proporţională cu modificările forţei în timpul contracţiei. Rigiditatea poate fi măsurată şi într-o inimă intactă, dar acum proprietatea sa reflectat în elasticitatea camerei (inversul conformităţii). Acest concept şi măsurarea acestuia sunt prezentate în Figura 13-2, A. Contracţia cardiacă este reprezentată prin grafice simultane ale volumului camerei ventriculare stângi (axa x) şi presiunea (axa y), fiecare ciclu generând o buclă presiune-volum (buclele avansează în sens invers acelor de ceasornic cu contracţie). Setul de linii care se învârtesc de la origine reflectă izocronii (adică, punctele de legătură pe fiecare dintre bucle în acelaşi timp instantaneu în contracţie). Panta fiecărei linii defineşte elasticitatea (rigiditatea) camerei la acel moment, iar aceasta creşte treptat de la diastolă la vârful sistolei.

Cursul în timp al rigidizării sau al elasticităţii variabile în timp de la subiecţii umani cu inimi normale şi bolnave este prezentat în Figura 13-2, B. Datele sunt prezentate normalizate la rigiditatea maximă generată şi timpul pentru a realiza acest lucru (ajustând pentru diferenţele de contractilitate şi ritm cardiac subiacent). Curbele definesc procesul de activare şi dezactivare în inimă, iar similitudinea izbitoare între condiţiile bolii sugerează că aceasta este o proprietate fundamentală a ventriculului.52 Rigidizarea are loc rapid la începutul sistolei în timpul perioadei de contracţie izovolumetrică. Când valva aortică se deschide, rata de rigidizare continuă în timpul ejecţiei scade, dar rămâne în mare parte la o rată constantă până la atingerea vârfului. Ca rezultat, aproximativ 60% din rigidizarea netă a muşchiului cardiac se dezvoltă în timpul procesului de ejecţie a sângelui. Acest curs de timp este remarcabil de asemănător şi între specii – aşa cum se arată în Figura 13-2, C, cu o comparaţie între datele umane şi cele de şoarece.53 Datele au fost din nou normalizate la mărimea maximă şi la scara de timp ajustând pentru diferenţa de zece ori a frecvenţei cardiace şi mai mare de o diferenţă de 4000 de ori în greutatea inimii între specii. Acest curs de timp pare să depindă parţial de funcţia MyBP-C, o proteină care leagă miozina de actină

şi titină şi se crede că controlează ratele de ataşare/detaşare încrucişată. Modelele genetice de ştergere MyBP-C sunt însoţite de o abreviere a acestui curs de timp în timpul ejecţiei, astfel încât majoritatea rigidizării au loc în perioada izovolumică.16-54.

Analiza presiune-volum a început să fie aplicată studiilor umane despre bolile de inimă la mijlocul anilor 1980 şi a devenit mai recent utilizată pe scară largă pentru evaluarea funcţiei sistolice cardiace în investigaţiile ştiinţifice de bază efectuate la şoareci modificaţi genetic.49,55,56 Prin această abordare, se pot obţine cantităţii mai precise şi mai specifice ale performanţei cardiace decât sunt posibile din datele clinice standard. Figura 13-3, A, afişează datele despre presiunea-volum al ventriculului stâng uman (LV) obţinute în repaus şi în timpul reducerii tranzitorii a volumului de preîncărcare. Bucla îndrăzneaţă reprezintă starea de repaus, iar etichetarea descrie diastolă finală (punctul A), contracţia izovolumică (punctul AB), deschiderea valvei aortice (punctul B), ejecţia (punctul BC), relaxarea izovolumică (punctul CD), deschiderea valvei mitrale şi iniţierea umplerii diastolice (punctul D) şi umplerea diastolică (punctul DA). Lăţimea buclei este volumul vascular cerebral, raportul dintre lăţime şi volumul diastolic final este EF, zona buclei este un lucru extern (sau stroke). Când preîncărcarea ventriculară este redusă în mod acut în inimă, există o scădere a volumului vascular cerebral şi a presiunii de vârf pe bătaie (dependenţă de Frank-Starling). Într-adevăr, acest set de date ar putea fi utilizat cu uşurinţă pentru a genera curbele Frank-Starling care să traseze presiunea finală diastolică în funcţie de volumul vascular cerebral sau debitul cardiac. Cu toate acestea, se poate determina şi elastanţa ventriculară end-sistolică prin determinarea pantei limitei din stânga sus definită de aceste bucle. Acest lucru are loc aproape de ejecţie finală, iar locusul punctelor cuprinde relaţia PV final-sistolic (ESPVR). Poziţia şi panta acestei relaţii sunt utilizate pentru a defini funcţia sistolice. O caracteristică importantă a ESPVR a fost insensibilitatea sa relativă la modificările încărcării vasculare cardiace - fie preîncărcare (lungimea sarcomerului sau volumul camerei), fie postsarcina (forţa aplicată muşchiului sau celulei, sau încărcarea impedanţei arteriale). În lucrările efectuate pentru prima dată în anii 1970 şi 1980, inimile izolate şi intacte au demonstrat utilitatea ESPVR în acest scop.48,57.

Figura 13-3, A, arată, de asemenea, o altă linie - înclinată în sus de la dreapta la stânga ca o diagonală de-a lungul fiecărei bucle presiune-volum. Aceasta descrie ceea ce se numeşte „elastanţa arterială efectivă (Ea)”.58-60 Ea este un parametru concentrat care indică sarcina arterială netă pe ventricul. Ea este egală cu raportul dintre presiunea telesistolica/volumul de cursă. Nu este sinonim cu rigiditatea vasculară; într-adevăr, valoarea sa numerică este influenţată în mare parte de rezistenţa arterială medie (Ea = ESP/SV R x HR). Cu toate acestea, serveşte ca o măsură utilă a încărcării ventriculare nete - atât medie cât şi pulsatilă - şi, important, spre deosebire de presiunea arterială, faptul că aceste linii diagonale prezentate în Figura 13-3, A, sunt toate paralele, indică faptul că valoarea acestui raport nu variază în ciuda modificării preîncărcării cardiace. Studiile au folosit acest parametru împreună cu relaţiile PV şi Ees pentru a determina mecanismele efectelor medicamentului (de exemplu, medicamente inodilatatoare, cum ar fi OPC-18790,61 studii populaţionale despre boli de inimă şi îmbătrânire.62,63.

Studii recente au demonstrat un comportament foarte asemănător în miocitele individuale intacte, în care lungimea şi forţa sarcomerului celulei individuale sunt măsurate şi controlate pentru a genera bucle pseudo-lungime forţă.64 După cum se arată în Figura 13-3, B, o imagine foarte asemănătoare cu cea generată pentru prima dată în inimile intacte de câini şi oameni este dezvăluită, din nou cu un vârf liniar al elastanţei din stânga sus. După cum se arată în acest studiu, rigidizarea miocitelor end-sistolice este, de asemenea, mai degrabă

**FIGURA 13-2 Elastanţele care variază în timp în inima umană. A, Generarea de elasticitate variabilă în timp din mai multe cicluri cardiace. Spiţele liniare reprezintă izocroni (puncte de legătură pe fiecare buclă în acelaşi timp), iar panta lor reflectă rigiditatea sau elasticitatea instantanee a camerei atinsă în acel punct al ciclului (Elastanţă = Presiune/ (Volum-Vo)). Elastanta care variaza in timp este modificarea acestei pante de-a lungul batailor inimii (E(t)). Curbele B, E(t) prezentate normalizate atât la amplitudinea maximă, cât şi la timpul până la amplitudinea maximă de la subiecţii umani cu diferite boli cardiace sau cu inimi normale. Există o consistenţă remarcabilă în forma lor, aşa cum arată datele suprapuse (dreapta jos). C, Forma de undă E(t) este, de asemenea, similară la speciile de mamifere. Aici sunt prezentate date medii suprapuse pentru inimile normale de oameni şi şoarece. (B, De la Senzaki H, Chen CH, Kass DA. Estimarea unei singure bătăi a relaţiei presiune-volum sistolică finală la om: o nouă metodă cu potenţial de aplicare non-invazivă. Circulation 1996;94:2497-2506.)52**

1.00

0,75

0,50

0,25

0,00

Normal

Anevrism

CH 13

0 0,5 1 1,5 2 2,5

0 0,5 1 1,5 22,5

HCM

Dobutamina

DCM

Stimularea

0 0,5 1 1,5 2 2,5

CAD

Toate

0 0,5 1 1,5 2 2,5

tN

**FIGURA 13-3 Analiza presiune-volum (PV) a funcţiei cardiace. A, buclă PV în repaus (buclă solidă întunecată) şi cicluri multiple derivate prin variaţia preîncărcării la subiecţii umani. Bucla de ciclu se mişcă în sens invers acelor de ceasornic; (a) diastola finală, (b) debutul ejecţiei, (c) sistola finală, (d) debutul umplerii diastolice. Colţurile din stânga sus ale setului de bucle definesc relaţia PV final-sistolice, o măsură valoroasă a funcţiei sistolice a camerei. Grupul de linii diagonale trasate în cadrul mai multor bătăi denotă încărcarea arterială, indexată cu Ea = presiunea final-sistolica/volumul stroke. Aceasta este similară cu scăderea preîncărcării (impedanţa arterială nu este dependentă în mod semnificativ de preîncărcare) şi, prin urmare, este utilă ca măsură a postsarcinii ventriculare. B, Tipuri similare de date, dar obţinute dintr-un singur miocit cardiac, cu forţa şi lungimea sarcomerului măsurate şi controlate pentru a genera „bucle". Ca şi în inima intactă, există o rigidizare variabilă în timp a miocitelor şi o dependenţă liniară de forţă-lungime sistolică. Astfel, acest comportament este intrinsec miocitului cardiac. C, Răspunsul prototip al ESPVR la o schimbare a stării contractile. Datele prezentate se datorează injecţiei acute de verapamil IV la subiecţi umani.65 D, Exemplu de remodelare ventriculară şi depresie sistolică cardiacă cu insuficienţă cardiacă susţinută. Datele sunt generate folosind un model de boală de şoarece (supraexpresie MKK3, activarea kinazei p38 MAP). (B, Cu permisiunea de la Iribe G, Helmes M, Kohl P. Relaţii forţă-lungime în cardiomiocite intacte izolate supuse modificărilor dinamice ale sarcinii mecanice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;292: H1487-H1497.)64**

**202 insensibil la sarcina aplicată înainte sau în timpul contracţiei - deci acesta nu este doar un fenomen la nivel de cameră. Această figură I arată, de asemenea, un fel de indice Ea (forţa final-sistolica/lungimea sarcomerului final-diastolic), care, ca în exemplul uman, reflectă sarcina efectivă impusă de sistemul servo şi este, de asemenea, independent de preîncărcare (adică liniile sunt paralele).**

CH 13 Modificările contractilităţii sunt uşor de evaluat prin relaţiile PV. Acest lucru este arătat de exemplul prototip din Figura 13-3, C, la un pacient expus la verapamil, blocant al canalelor de calciu. Într-adevăr, studiul din care a fost luată această cifră a fost printre primele care au arătat impactul acestui blocant al canalelor de calciu asupra contractilităţii inimii umane, iar scăderea elasticităţii maxime (panta ESPVR se deplasează în jos) a fost clară. Cu toate acestea, modificările funcţiei sistolice tipice insuficienţei cardiace cronice implică ambele. Un exemplu al acestui comportament este prezentat dintr-un studiu la şoareci,66 cu datele de control prezentate în datele solide şi insuficienţei cardiace cu linii punctate Figura 13-3, D. Acestea din urmă arată atât o deprimare a rigidizării maxime generate de inimă, dar şi o deplasare marcată spre dreapta a întregului set de date care indică remodelarea/dilataţia structurală. Pacienţii cu cardiomiopatie dilatată difuză prezintă de obicei ambele componente. În contrast, pacienţii cu infarcte care pot duce la remodelarea camerei şi o scădere a fracţiei de ejecţie, dar care au o funcţie relativ normală a peretelui rezidual, vor prezenta adesea o elasticitate maximă similară, dar numai deplasarea spre dreapta a relaţiei. Formulele geometrice pot fi utilizate pentru a converti presiunea-volum în stres miofibrilar şi deformare67 pentru a oferi un parametru mai puţin

dependent de geometrie (adică, evaluarea muşchilor, mai degrabă decât rigiditatea camerei).

Este important de remarcat faptul că, în timp ce modificările acute ale elasticităţii terminal-sistolice pot reflecta modificări ale funcţiei contractile, această proprietate nu este complet independentă de sarcină şi poate să nu fie reflectorul principal al modificării sistolice. Întreaga relaţie care leagă punctele de presiune final-sistolice-volum (ESPVR) este rareori liniară în inima intactă, dar mai des concavă în jos spre axa volumului, dând naştere la interceptarea negativă a axei volum-volum frecvent observată a ESPVR68. Stimularea inotropă creşte adesea presiunile şi scade volumele sistolice, iar acest lucru poate duce la o schimbare aparentă minimă a Ees, în ciuda deplasării considerabile spre stânga a relaţiei în sine. În al doilea rând, rigidizarea sistolică nu reflectă numai proprietăţile contractile ale ventriculului, ci este influenţată şi de componentele structurale (matrice, fibroblaste etc.) şi vasculare din peretele miocardic. Creşterea cronică a Ees nu reflectă automat funcţia contractilă îmbunătăţită a miocitelor, dar se poate datora rigidizării altor componente ale inimii. Un exemplu probabil de astfel de modificări este creşterea Ees care se observă la îmbătrânirea normală.63-69 În acest caz, alţi parametri ai funcţiei sistolice prezintă modificări neglijabile, iar creşterea Ees dependentă de vârstă se corelează cu cea din rigiditatea pasivă diastolică. Remodelarea cardiacă asociată cu hipertrofia camerei este, de asemenea, cuplată cu o creştere a elasticităţii ventriculare end-sistolice.70 Dacă aceasta reflectă proprietăţile intrinseci ale miocitelor, spre deosebire de proprietăţile miocardice/camerelor mai integrate, rămâne neclar.

REGLARE BAT-LA-BEAT A FUNCŢIEI SISTOLICE

Se crede că trei mecanisme reglează performanţele sistolice bătăi la bătăi ale muşchiului cardiac. Acestea pot fi definite prin dependenţa forţei sistolice de lungimea sarcomerului, frecvenţa bătăilor şi tensiunea în timpul sistolei. În inima intactă, acestea se traduc prin volumul diastolic al camerei, impedanţa de postsarcină sau stresul peretelui şi ritmul cardiac. Toate impactul au integrat funcţia sistolica.

Dependenţa generării forţei de lungimea muşchilor este considerată a fi legată în principal de modificările sensibilităţii miofilamentului la calciu în funcţie de lungimea sarcomerului.71,72 În timp ce diferenţele de suprapunere a filamentului gros-subţire pot contribui la muşchiul scheletic, acest model nu este uşor de reconciliat cu lungimile operaţionale ale sarcomerului (1,8 până la 2,2 g) ale cardiomiocitului. În ciuda a aproape 30 de ani de investigaţii, un mecanism precis pentru a explica modificările dependente de lungime în sensibilitatea la calciu rămâne evaziv. Studiile au emis ipoteza că lungimea mai mare a dus la o reducere reciprocă a distanţei reţelei dintre filamentele groase şi subţiri, care ar fi cuplată cu o probabilitate mai mare de a forma o punte transversală strâns legată pentru a creşte forţa. generarea de forţă dependentă de lungime la proteina LIM musculară situată în discul z77 şi la titina arc moleculară78, deşi mecanismele precise rămân necunoscute. Acest lucru influenţează şi mai mult înţelegerea noastră despre cum şi/sau dacă acest mecanism fundamental este modificat în insuficienţa cardiacă.

Un alt modulator rapid al funcţiei musculare care influenţează ratele de ciclizare a miofilamentului şi generarea cooperantă de punţi încrucişate este scurtarea vitezei. Viteza maximă de scurtare descărcată (Vmax) depinde de încărcarea vâscoasă celulară internă probabil legată de macromolecule precum titin53 şi microfilamente. Cooper şi colab. au raportat că conţinutul microtubular al miocitelor modifică profund scurtarea celulelor descărcate (măsura tipică a funcţiei sistolice în celulă şi corelaţia miocitelor Vmax), ceea ce poate contribui la reducerea scurtării miocitelor hipertrofiate. viteza de scurtare. Un alt controlor al ratei de interacţiune actină-miozină este MyBP-C, şi în special starea de fosforilare a acestei proteine. În starea sa nefosforilată, ratele precoce ale contracţiei cardiace sunt încetinite (dezvăluite de rate mai mici de creştere precoce a presiunii, dP/dtmax), în timp ce creşterea fosforilării proteinei pare a fi un factor major în motivul pentru care dP/dtmax este mărită de stimularea simpatică.

Relaţia dintre forţă şi viteză poate fi transformată la nivelul întregii camere în viteza de scurtare a fibrei (Vcf)—relaţii de stres pe perete.83,84 Aceasta este analogă cu porţiunea mediană a curbei forţă-viteză musculară şi a fost folosită pentru a evalua performanţa contractilă cardiacă în multe studii. Relaţia este dependentă de preîncărcare şi frecvenţa cardiacă85 (stresul sistolic este dependent de preîncărcare în inima intactă). Integrala într-o relaţie forţă-viteză este puterea (forţă x viteza), iar pentru camera intactă, puterea este produsul dintre presiune şi debit. Deşi depinde de preîncărcare, puterea maximă poate fi ajustată pentru a ţine cont de acest lucru, iar indicele rezultat oferă o măsură utilă şi destul de specifică a funcţiei sistolice.86,87.

În muşchiul izolat, perturbările bruşte ale sarcinii sistolice în timpul unei convulsii influenţează, de asemenea, tensiunea dezvoltată ulterior şi rata de relaxare.88,89 Reducerea sarcinii şi scurtarea mai rapidă a miofibrelor duce la detaşarea podului transversal şi măreşte efectele vâscoase interne la forţă mai mică. reflexii. Reflexiile undelor rezultă dintr-o întoarcere rapidă a pulsului către vascularizaţia centrală din cauza rigidizării arterelor,93 şi acest lucru poate fi deosebit de important la vârstnici şi la inimile care suferă de insuficienţă.94-96 Modificări bruşte ale încărcăturii sistolice sunt, de asemenea, observate regional în inimile dezordonate din cauza ischemiei/infarctului sau a conducerii electrice anormale. Această întindere mecanică aplicată în mijlocul sistolei poate avea un impact negativ asupra performanţei sistolice a miocitelor.

În cele din urmă, funcţia sistolica a muşchiului cardiac este foarte sensibilă la modificările acute ale frecvenţei bătăilor. Acest lucru rezultă din intrarea sporită a Ca2+ în miocit şi absorbţia îmbunătăţită în reticulul sarcoplasmatic, care devine disponibil.

**FIGURA 13-4 Dependenţa de forţă-frecvenţă în inima intactă de la câinele conştient cu şi fără insuficienţă cardiacă (DCM). Relaţia este deprimată în insuficienţa cardiacă. În plus, există o creştere a dependenţei de stimularea Ş-adrenergică furnizată de dobutamina în inimile normale, în concordanţă cu o interacţiune între ciclul îmbunătăţit al calciului dependent de semnalizarea PKA şi din cauza frecvenţei**

**bătăilor. Şi aceasta este tocită de insuficienţa cardiacă. Datele reprezintă creşterea procentuală în raport cu ritmul cardiac în repaus. (De la Senzaki H, Isoda T, Paolocci N, et al. Îmbunătăţirea mecanoenergetică şi a funcţiei de repaus cardiac şi de rezervă a inimii in vivo care defectează prin sensibilizatorul de calciu EMD-57033. Circulation 2000;101:1040-1048.)102**

pentru eliberare pentru a creşte puterea de contracţie.97 Există un corp mare de dovezi care susţin un rol important al acestui mecanism în reglarea funcţiei sistolice la mamiferele intacte şi la om.51'98'99 Demonstrarea efectului în inimi in vivo necesită o analiză a funcţiei sistolice care este ea însăşi insensibilă la modificările de încărcare care apar cu frecvenţa cardiacă alterată. Folosind elasticitatea terminal-sistolice sau alţi parametri insensibili la sarcină, s-a demonstrat că inimile intacte canine, umane şi murine prezintă o dependenţă de forţă-frecvenţă. La om, funcţia contractilă creşte de aproape două ori pentru o creştere a frecvenţei cardiace de la 70 la 150 min-1.51 Aceasta este marcat tocită în insuficienţa cardiacă, o manifestare primară a manipulării anormale a calciului SR (vezi capitolul 3).27.100.101 Figura 13-4 arată acest fenomen într-un model de relaţii intacte ale insuficienţei cardiace. în repaus şi după stimulare cu agonistul Ş-adrenergic dobutamina. Contractilitatea a fost indexată prin elastanţa telesistolice pe baza analizei presiune-volum. Dependenţa pozitivă normală a contractilităţii de frecvenţa bătăilor şi scăderea ei marcată în insuficienţa cardiacă sunt arătate de cercurile şi, respectiv, triunghiurile solide. Atunci când este stimulată de dobutamina, dependenţa de contractilitate-frecvenţă este crescută şi mai mult în inimile normale, dar foarte puţin modificată la cele în deficienţă. La controale, fosforilarea îmbunătăţită a canalului de Ca2+ de tip L şi a fosfolambanului (printre alte proteine) are ca rezultat o încărcare mai mare de calciu, iar aceasta, la rândul său, este mărită şi mai mult cu frecvenţa pentru a furniza şi mai mult Ca2+ declanşator miofilamentelor.103 Cu toate acestea, în inimile cu defecţiune, există o reglare în jos a căii Ş-adrenergice, deci în timpul căii de creştere şi creştere este minimă22. exerciţiul fizic, ambele căi de stimulare sunt relevante, iar aceste date evidenţiază impactul pierderii lor asupra rezervei contractile în inima în deficienţă.

MĂSURI INTEGRATIVE ALE FUNCŢIEI SISTOLICE

La nivel de cameră, analiza funcţiei sistolice se bazează în general pe măsuri indirecte ale performanţei. După cum s-a menţionat deja, capacitatea de rigidizare evaluată prin elastanţa terminal-sistolică este foarte utilă, dar nu este folosită în mod obişnuit. Au fost dezvoltaţi mulţi alţi parametri şi aceştia pot fi împărţiţi în mod convenabil în parametrii de fază izovolumică timpurie (de exemplu, dP/dtmax, timpul de contracţie izovolumică); parametrii fazei precoce de ejecţie midsistolice (de exemplu, puterea ventriculară maximă, acceleraţia, viteza relaţiilor de scurtare-stres); parametrii sistolici tardivi (de exemplu, indici de lucru ale accidentului vascular cerebral, elasticitatea telesistolica). Într-o oarecare măsură, toate sunt influenţate atât de proprietăţile sistolice intrinseci ale sarcomerului, de organizarea sarcomerului şi a fibrei musculare în cameră, cât şi de sistemul de încărcare la care sunt cuplate. În această privinţă, nu există o măsură directă a contractilităţii – un

termen care în sine rămâne mai degrabă conceptual decât fizic. În plus, nu toate măsurătorile funcţiei camerei indică comportamentul identic şi pot exista discrepanţe izbitoare între măsurători. Acest lucru este mai puţin adevărat pentru miopatia umană, dar a fost observat în diferite modele de şoarece cu ţintire genică.

Sistola camerei începe cu contracţia izovolumetrică, iar cel mai timpuriu comportament care poate fi cuantificat este rata de dezvoltare a presiunii (sau a forţei) de către inimă. Rata maximă (dP/ dtmax) se numără printre cele mai frecvente şi mai utilizate măsurători istorice ale funcţiei sistolice a camerei. În mod ironic, este, de asemenea, printre cele mai puţin legate direct de funcţia relevantă din punct de vedere fiziologic, adică cantitatea de ejectare netă sau munca furnizată în timpul ejectării. dP/dtmax este scăzut în cardiomiopatie, iar nivelul absolut observat în insuficienţa cardiacă umană este remarcabil de consistent, fiind aproape de 1000 mm Hg/sec (normal fiind aproape de 1600 până la 1800 mm Hg/sec). Ca indice, a fost martor la o renaştere remarcabilă, cu dominaţia modelelor murine modificate genetic pentru studierea fiziopatologiei cardiovasculare.

dP/dtmax depinde de preîncărcare la oameni şi la alte mamifere. Acest lucru este valabil mai ales la şoarece, unde modificări de chiar 2 până la 3 microlitri ale volumului diastolic final (scădere de 10%) duc adesea la reduceri marcate ale dP/dtmax105'106 (Figura 13-5, A). Această dependenţă de preîncărcare poate fi redusă la minimum prin regresia valorilor multiple ale dP/dtmax faţă de volumul diastolic din ciclurile cardiace cu încărcare variabilă.107 În timp ce acesta din urmă este rar utilizat clinic din cauza complexităţii sale, rămâne o metodă valoroasă pentru a minimiza sensibilitatea la sarcină a dP/dtmax dP/dtmax este, de asemenea, influenţată de încărcarea internă, reflectată de microfilamentul extracelular (microfilament), reflectată de matrice extracelulară. încărcarea (adică, edem, inflamaţie, dereglarea colagenului), starea de fosforilare a MyBP-C, deprimarea contractilă a miocitelor şi coordonarea pereţilor camerei. Contracţia dezordonată asociată cu blocul de ramificaţie deprimă dP/dtmax în mod acut chiar şi fără nicio modificare primară a funcţiei contractile a miocitelor. Acest lucru se datorează efectului că o parte a peretelui se contractă devreme împotriva unei porţiuni încă relaxate a camerei. Presiunea creşte mai lent pe măsură ce forţa de pe o parte este disipată în întinderea celeilalte. Creşterile acute ale dP/dtmax asociate cu stimularea biventriculară a unei inimi cu defecţiune asincronă apar într-o singură bătaie şi, în mod similar, nu indică o modificare a funcţiei contractile subiacente, ci mai degrabă consecinţele la nivel de cameră ale coordonării îmbunătăţite a contracţiei peretelui.108'109.

Parametrii timpurii de ejecţie midsistolice sunt utilizaţi pe scară largă pentru a evalua funcţia sistolice a camerei intacte. Acestea au fost menţionate pe scurt în secţiunea anterioară în ceea ce priveşte derivarea lor din comportamentul forţă-viteză. Cele mai frecvente două abordări sunt puterea maximă ajustată la preîncărcare şi viteza de scurtare circumferenţială ajustată la tensiune/rată. Puterea maximă poate fi evaluată din datele privind fluxul aortic şi presiunea arterială derivate neinvaziv.110 Aceasta din urmă este măsurată prin tonometru sau alte metode pentru reconstrucţia neinvazivă a formei de undă.111 Odată obţinută, puterea maximă este normalizată la volumul diastolic final al

camerei (sau EDV2 în inimile dilatate care eşuează) pentru a obține un parametru de preîncărcare şi dependenţă relativ mică. depinde de o postîncărcare relativ ridicată (adică nivelul arterial) şi de lipsa unor modificări notabile ale postîncărcării. Această limitare poate împiedica utilizarea în inima dreaptă, de exemplu.112

CH 13

25-

20

15

30

10

20000

fl

LU

O EDV O EDP

□ dP/dt

- 16000

12000

-8000

-4000

0

8 10 12 14 16 18

Numărul buclei

Stresul telesistolic (gm2/cm)

<z>

E

**EE**

**FIGURA 13-5 Indici de contractilitate. A, Dependenţa de preîncărcare a dP/dtmax în mouse. Datele provin dintr-o serie de cicluri cu preîncărcare variabilă; bataia 0 este la preincarcare mare, bataia 17 la preincarcare joasa. În timp ce există o schimbare neglijabilă a presiunii diastolice finale pentru aceste cicluri, volumul de preîncărcare (EDV) scade în corelaţie directă cu dP/dtmax. B, Generarea vitezei relaţiilor de scurtare-tension din datele presiune-volum la diferite sarcini ulterioare. C, Corelaţia ratei de deformare a miocardului (axa ep;_y) cu camera dP/dtmax şi elasticitatea sistolice maximă (Emax). (Cu permisiunea de la Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL şi colab. Doppler-derrived miocardic tulpina sistolica este un indice puternic al contractilităţii ventriculare stângi. Circulation 2002;105:99-105.)114**

Acest indice a fost aplicat într-o serie de studii clinice, inclusiv în timpul testelor de efort, unde prezintă o sensibilitate mult mai marcată la funcţia contractilă decât o face EF.89 Avantajul său în acest sens este simplitatea şi capacitatea de a fi înregistrat în timpul procedurilor de stres, cum ar fi efortul. S-a demonstrat că nivelurile scăzute de putere de rezervă prezic un rezultat advers (nevoia de transplant urgent sau deces) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.113

Relaţia Vcf-stres ajustată în funcţie de viteză a fost, de asemenea, utilizată pe scară largă pentru a indexa funcţia sistolice în studiile pe animale şi pe oameni. Un exemplu al acestei relaţii derivat dintr-o secvenţă de contracţii postîncărcate variabil este prezentat în Figura 13-5, B. Vcf este obţinut derivat din datele ecocardiografice 2-D la nivelul camerei medii, pe axa scurtă, în timp ce stresul este estimat pe baza manşetei (sau a presiunilor măsurate invaziv) şi a dimensiunilor şi grosimii camerei pe axa lungă şi scurtă. În timp ce multe studii au raportat datele individuale ale pacientului ca un singur punct - cu diagrama de stres pe axa x şi Vcf pe axa y, dependenţa reală a fiecărei variabile de cealaltă depinde şi de preîncărcarea camerei. În plus, estimările tensiunii presupun, în general, proprietăţi omogene ale peretelui materialului şi nu pot discrimina între modificările geometrice dependente de miocite şi matricea extracelulară. Totuşi, printre parametri, acest lucru este relativ unic în încercarea de a încorpora geometria camerei şi de a deriva proprietăţile miocardice din datele la nivel de cameră.

Evoluţii mai recente în imagistica Doppler tisulară au dat naştere analizei deformarii şi vitezei de deformare.114-117 Aceste abordări cuantifică în esenţă mişcarea peretelui miocardic – aşa cum ar putea fi derivată din metodele de marcare a ţesuturilor bazate pe RMN.118 Tensiunile regionale reale rămân necunoscute şi pot influenţa tulpinile măsurate şi ratele de deformare. Cu toate acestea, s-a constatat că rata de deformare se corelează cu dP/dtmax şi indici derivaţi din relaţiile presiune-volum sistolică finală (Figura 13-5, C)114 şi în mod clar este influenţată în mod proeminent de funcţia sistolice a camerei. În modelele genetice ale cardiomiopatiei hipertrofice, Doppler-ul tisular a fost utilizat pentru a defini anomaliile precoce ale funcţiei camerei care preced evoluţia hipertrofiei cardiace.119 Doppler-ul tisular a fost utilizat pe scară largă pentru a indice dezordonarea contractilă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi întârziere a conducerii.120-121.

Cel mai frecvent utilizat parametru sistolic tardiv este fracţia de ejecţie - translaţia camerei a scurtării fracţionale. EF este uşor de măsurat, valoarea sa este independentă de erorile de calibrare ale evaluării volumului absolut (adică este adimensională), este moderat sensibil la modificările inotrope şi este mai degrabă insensibil la modificările pure ale volumului de umplere cardiacă (preîncărcare). Cu toate acestea, EF este foarte dependentă de încărcarea impedanţei arteriale şi, prin urmare, scăderile pot reflecta cu uşurinţă atât o scădere a funcţiei de bază a miocitelor, cât şi o scurtare redusă din cauza sarcinii mai mari. Acest lucru este deosebit de important în cazul inimii în deficienţă, unde inima deprimată este cuplată cu impedanţa arterială ridicată. EF este, de asemenea, dependentă de ritmul cardiac, scăzând la ritmuri mai rapide. Acest efect este probabil important pentru ameliorarea FE cu terapia cronică de blocare ^ - în plus faţă de orice creştere primară a funcţiei sistolice subiacente din cauza tratamentului. EF reflectă, de asemenea, dilatarea/remodelarea camerei, deoarece numitorul (EDV) este crescut în astfel de ventricule, în timp ce numărătorul este adesea aproape de intervalul normal, mai puţin de cardiodepresie severă sau umplere restrictivă. În acest sens, implicaţia fiziopatologică a unei FE acut reduse, care este o corelaţie puternică cu alţi parametri - cum ar fi elastanţa telesistolica sau chiar dP/dtmax - poate să nu fie prezentă dacă mecanismul implică remodelarea cronică a

camerei şi deprimarea miocitelor. În cele din urmă, EF nu este parametrul cel mai sensibil la modificarea contractilă.7

Curba Frank-Starling rămâne un element important al analizei sistolice, dar este limitată din cauza postsarcinii puternice.

şi dependenţele de frecvenţă cardiacă şi ambiguităţile asociate cu utilizarea presiunii de umplere final-diastolice pentru a indexa preîncărcarea. Acesta din urmă este discutat mai detaliat într-o secţiune ulterioară. O abordare alternativă a fost evaluarea relaţiilor dintre munca iniţială şi preîncărcare (munca preîncărcare-accident vascular cerebral recrutabil) - aceasta din urmă indexată după volumul diastolic final, mai degrabă decât presiunea. Un alt avantaj este că are unităţi de forţă şi, prin urmare, este independent de dimensiunea camerei. Valorile pentru panta acestei relaţii sunt în mod obişnuit între 75 şi 90 mm Hg şi sunt foarte asemănătoare între ventriculele de şobolan, şoarece, canin, porc şi om şi alte mamifere. Ca şi în cazul Ees, au fost raportate metode de evaluare a PRSW din date cu o singură bătaie şi analize neinvazive.123

## IMPACTUL ÎNCĂRCĂRII PERICARDICE ASUPRA FUNCŢIEI SISTOLICE

Camera intactă nu numai că impune sarcini complexe de umplere şi ejecţie asupra inimii în timpul sistolei pentru a-şi modifica funcţia, dar conţine şi camerele printr-o membrană pericardică care cuplează presiunile de umplere de la o cameră la alta. În timp ce influenţa pericardului asupra funcţiei diastolice cardiace este de mult recunoscută, impactul său asupra relaţiilor funcţiei sistolice, cum ar fi relaţia Frank-Starling, a rămas subapreciată.124 Totuşi, studiile au arătat importanţa acestei interacţiuni pentru generarea aparentului membru descendent al relaţiei Frank-Starling. În timp ce lungimea crescută şi, prin urmare, sarcomerul se întinde peste 2,4 g s-a sugerat pentru a explica o scădere a forţei generată de muşchiul scheletic din cauza suprapunerii reduse a miofilamentului, ţesutul cardiac nu poate fi întins în această măsură din cauza matricei extracelulare şi a proteinelor membranei citoscheletice din miocit. Cu toate acestea, se observă adesea că debitul cardiac scade cu preîncărcări mari sau, dimpotrivă, creşte odată cu reducerea preîncărcării, ceea ce duce la prezumţia de funcţionare de-a lungul unui membru descendent în starea de eşec. Explicaţia cea mai probabilă a fost demonstrată de Tyberg şi colab. şi se referă la importanţa presiunii transmurale (nu a presiunii absolute în cameră) pentru determinarea întinderii nete pe inimă.125-120 La pacienţii cu DCM, presiunile diastolice crescute pot să nu fie asociate cu presiunea transmurală crescută din cauza presiunilor extrinseci (pericardice) concomitente mai mari. Odată cu o reducere a volumului de preîncărcare, s-a demonstrat că presiunile reale de distensie transmurală cresc, astfel încât întinderea reală a miocitelor creşte de fapt, mai degrabă decât să scadă odată cu scăderea EDP. Graficele de CO versus EDP pot apărea bifazice, în timp ce cele dintre CO şi EDV sunt liniare. Acest lucru afectează orice relaţie în care presiunea de pilire este utilizată pentru a indexa nivelul de preîncărcare a camerei.

## INTERACŢIUNEA VENTRICULAR-ARTERIAL

O caracteristică importantă a funcţiei cardiace sistolice este dependenţa acesteia de sistemul de încărcare arterială în care inima trebuie să ejecteze. Interacţiunea ambelor componente determină în cele din urmă variabile sistemice, cum ar fi debitul cardiac, fracţia de ejecţie, munca externă, eficienţa mecanică, presiunea sistolica şi aşa mai departe. În funcţie de potrivirea proprietăţilor cardiace şi vasculare, aceste variabile pot fi optimizate sau compromise. Mai mult, interacţiunea proprietăţilor ventriculului sistolic şi a sistemului vascular joacă un rol critic în determinarea debitului cardiac şi a răspunsului la tensiunea arterială a pacientului cu insuficienţă cardiacă la intervenţiile terapeutice utilizate în mod obişnuit, cum ar fi vasodilatatoarele, diureticele şi inotropele. Această interacţiune este, de asemenea, importantă pentru înţelegerea sindromului de insuficienţă cardiacă cu EF conservată. Astfel, este util să înţelegem atât modul în care poate fi studiată cuplarea, cât şi implicaţiile pentru interacţiunea ventricular-arterială în insuficienţa cardiacă.

Printre metodele cele mai de succes folosite pentru a evalua cuplarea ventricular-vasculară se numără cadrul presiune-volum, care utilizează ESPVR şi un parametru utilizat pentru indexarea proprietăţilor arteriale, numit „elastanţa arterială efectivă" (Ea).59,00,127 Aşa cum sa observat deja în Figura 13-2, Ea este raportul dintre volumul sistolic terminal şi valoarea sa de rezistenţă arterială dominată de presiunea arterială şi frecvenţa cardiacă. De asemenea, este influenţată de proprietăţile de încărcare reactivă ale sistemului arterial, adică impedanţa caracteristică şi complianţa arterială. În această descriere, cuplarea este în general exprimată printr-un raport dintre Ea şi panta ESPVR (adică, Ea/Ees) (Figura 13-0, A).

Studiile anterioare au arătat că atunci când raportul Ea/Ees este aproape de 1,0, există un transfer optim de energie sau de lucru (putere sau SW) de la inimă la sistemul arterial.128-130 Datele obţinute în inimile canine izolate au arătat mai întâi această dependenţă atât pentru muncă, cât şi pentru eficienţa cardiacă, iar studiile ulterioare au confirmat relaţii similare în inimile intacte.131 produce putere maximă, eficienţă şi muncă externă. Important este că această condiţie potrivită optim este menţinută în timpul exerciţiului129 şi poate fi legată de un proces evolutiv conceput pentru a menţine un raport relativ minim de mărime cardiacă/corp.132

Munca sau puterea de ieşire sunt departe de a fi optime, totuşi, în inimile cu contractilitate deprimată şi încărcare vasculară crescută, tipice inimii dilatate în deficienţă. Asanoi şi colab.133 au raportat pentru prima dată rapoarte de cuplare la pacienţii cu funcţie LV normală, moderată şi sever deprimată. La pacienţii cu FE redusă, rapoartele cresc mai mult de 3 (Figura 13-0, B), în concordanţă cu o scădere a eficienţei cardiace şi munca externă eficientă. Această relaţie dintre inimă şi arteră poate juca un rol major în a determina dacă o anumită intervenţie farmaceutică va îmbunătăţi sau o va diminua funcţia camerei. În acest exemplu, pacientului cu DCM cu rezistenţă sistemică mare i s-a administrat un bolus de nitroglicerină intravenoasă. Scăderea rezultată de la bătăi la bătăi a rezistenţei arteriale a condus la o creştere a lăţimii buclei presiune-volum - creşterea volumului de incediu (şi, prin urmare, a debitului cardiac) cu aproape 50% şi îmbunătăţirea puterii de producţie.

Aceeaşi intervenţie la un subiect normal ar reduce în mare măsură munca sau puterea de producţie dacă cuplarea bazală ar fi deja aproape optimă.

Cuplarea dintre inima şi elasticitatea efectivă arterială este, de asemenea, esenţială pentru a înţelege dacă o anumită intervenţie are mai multe şanse de a creşte debitul cardiac sau de a influenţa alternativ tensiunea arterială. Cardiomiopatia dilatată este asociată în mod obişnuit cu o elasticitate maximă a camerei deprimată (Ee redusă), iar acest lucru prezice că, pentru orice scădere a postsarcinii arteriale, inima se va comporta în principal ca o sursă de presiune, oferind niveluri similare de presiune sistemică prin variarea semnificativă a volumului ejectat. Spre deosebire de aceasta, inimile cu elasticitate sistolică crescută - observată adesea în sindroamele hipertrofiate - se comportă ca surse de flux, oferind niveluri similare de debit cardiac în ciuda modificărilor postîncărcării (sau preîncărcării), dar inducând modificări marcate ale presiunilor sistemice. Acest din urmă comportament poate juca un rol important în sindromul de insuficienţă cardiacă cu EF conservată, adesea denumită „insuficienţă cardiacă diastolică".

Aproape jumătate dintre pacienţii cu vârsta peste 05 ani care prezintă simptome de insuficienţă cardiacă au conservarea aparentă a fracţiei de ejecţie (HFpEF). În timp ce acest lucru este în general considerat ca însemnând că funcţia sistolica este în sine normală, acesta nu este neapărat cazul. Diferenţele în geometria peretelui, cum ar fi cavităţile mai mici cu hipertrofie ventriculară, ar putea duce altfel la FE crescute, astfel încât un EF de 50% să nu fie de fapt normal. O altă caracteristică a acestor indivizi este că se pot dezvolta

rigidizare ventriculară end-sistolica exacerbată – dincolo de cea observată cu îmbătrânirea şi/sau hipertensiunea arterială. Studiile efectuate la pacienţi asimptomatici de diferite vârste au arătat că Ees (rigidizarea sistolice a camerei) creşte în tandem cu rigidizarea arterială legată de vârstă.69 Acest lucru a fost demonstrat recent într-un studiu populaţional mare şi, în mod intrigant, femeile au dezvoltat creşteri mai mari dependente de vârstă atât la Ees, cât şi la Ea decât la bărbaţi. Creşterile combinate ale Ees şi Ea pot influenţa puternic presiunile dezvoltate de inimă ca răspuns la modificările umplerii camerei şi încărcării arteriale. Creşterea rigidizării ventriculare sistolice înseamnă că chiar şi micile creşteri sau scăderi ale preîncărcării se vor amplifica în modificări marcate ale presiunii sistolice. Acest lucru poate contribui la creşterea sensibilităţii diuretice şi ortostatice la vârstnici. La pacienţii cu simptome de insuficienţă cardiacă, dar FE mai mare de 50%, o astfel de rigidizare este crescută în continuare134 – deşi studiile au arătat că acest lucru este probabil legat de prezenţa hipertensiunii sistolice şi a hipertrofiei ventriculare, ambele caracteristici comune ale pacienţilor cu HFpEF62-135. Consecinţa hemodinamică este o sensibilitate mai mare a inimii la încărcare modificată, capacitate de rezervare energetică exacerbată şi exacerbare a debitului cardiac34.

Figura 13-6, C, prezintă un exemplu de pacient cu insuficienţă cardiacă şi FE conservată, demonstrând rigidizarea puternic crescută a ventriculului în timpul sistolei şi rigidizarea vasculară crescută. FE poate părea normală la astfel de indivizi, dar acest lucru nu înseamnă neapărat că funcţia sistolica este normală şi problema rezidă numai în anomalii diastolice. Creşterea rigidizării sistolice a camerei şi impactul acesteia asupra interacţiunii ventricular-

arteriale pot juca un rol fiziopatologic important în labilitatea simptomelor şi hipertensiunea şi disfuncţia în timpul stresului (Figura 13-6, D). Astfel de anomalii sunt în concordanţă cu natura paroxistică a acestei tulburări, edem pulmonar rapid asociat cu hipertensiune arterială şi sensibilitatea la reducerea preîncărcării (diuretice). În acest sens, elasticitatea sistolică sporită (ca şi în cazul celor mai tradiţionale diminuate) poate fi, în mod similar, o ţintă valoroasă pentru intervenţia terapeutică.

TRATAREA DISFUNCTIILOR SISTOLICE

În ciuda rolului definitoriu în insuficienţa cardiacă pentru mulţi pacienţi, ameliorarea disfuncţiei sistolice prin farmacoterapie nu a fost în general o abordare terapeutică de succes până în prezent (vezi capitolul 43). Cel mai vechi tratament cunoscut este digitalicul, deşi amploarea stimulării contractile realizate de acest agent în insuficienţa cardiacă umană rămâne în esenţă necunoscută şi nu este puternic în modelele experimentale. Tratamentul uman acut s-a bazat pe generarea de cAMP fie prin stimularea căii p-adrenergice (de exemplu, dobutamina), fie prin inhibarea unei fosfodiesteraze primare vizate de cAMP de tip 3 (de exemplu, milrinona). Ambele stimulează în cele din urmă contracţia prin activarea dependentă de cAMP a proteinei kinazei A, ţintind manipularea calciului şi proteinele miofilamentului, printre alte căi cheie implicate cu generarea forţei contractile. Esenţial pentru acest efect este creşterea calciului intracelular implicată de contracţie. Deşi sunt utile pentru modularea acută, efectele cronice sunt dăunătoare136 şi acest lucru a împiedicat eforturile de dezvoltare a abordărilor care vizează această semnalizare.137.

Generaţia de şoareci modificaţi genetic a dezvăluit că stimularea componentelor acestei căi de semnalizare poate produce un rezultat benefic, mai degrabă decât agravarea insuficienţei cardiace. Multe dintre acestea sunt acum ţinte pentru studiile clinice timpurii folosind molecule mici şi/sau abordări de transfer de gene. Un prim exemplu este inhibarea kinazei p-receptor GRK-2, care fosforilează p-receptorul pentru a suprima semnalizarea şi

stimulează internalizarea şi desensibilizarea receptorilor (vezi capitolul 10). Versiunile mutante ale GRK-2 care nu au această activitate kinazei au avut succes în ameliorarea diferitelor modele de insuficienţă cardiacă şi infarct miocardic la rozătoare şi mamifere mari.138-140 O altă abordare este ţintirea adenilatciclazei. Blocarea AC de tip 5 este asociată cu o insuficienţă cardiacă redusă141 şi o longevitate îmbunătăţită,142 deşi s-a sugerat o reglare în sus a celeilalte izoforme majore, AC-6, pentru a ameliora insuficienţa cardiacă.143 Acest lucru sugerează unde şi cum este generat AMPc este esenţial, iar compartimentarea acestei semnalizări este esenţială pentru natura efectelor pe termen lung. Mulţi s-au concentrat pe deficienţe ale proteinelor SR, cum ar fi fosfolamban, SERCA2a şi I-1. Sunt în curs de dezvoltare studii clinice pe gene şi/sau molecule mici pentru a testa dacă reglarea în sus a SERCA2a, de exemplu, poate ameliora disfuncţia sistolică, aşa cum a făcut în mod clar în multe modele animale experimentale diferite.144-145.

Un alt domeniu major de investigaţie este în agenţii care influenţează mai direct miofilamentele pentru a creşte răspunsul lor la un anumit nivel de calciu declanşator. Denumită ca grup sensibilizatori la calciu, această clasă poate avea multe mecanisme de

ţintire diferite, cum ar fi modificarea interacţiunilor calciu-troponină C sau creşterea ATPazei miofibrilare. Avantajele teoretice ale unor astfel de agenţi sunt mai multe. În primul rând, ocolind sistemul adrenergic şi ţintind direct miofilamentele, aceste medicamente ar trebui să funcţioneze la fel de bine ca şi în inimile normale. Un exemplu al acestui comportament este prezentat în Figura 13-7, A. În acest model canin de insuficienţă cardiacă,102 contracţia stimulată de dobutamina este semnificativ deprimată în comparaţie cu răspunsul normal de control, în timp ce răspunsul la sensibilizatorul, EMD-57033, despre care se crede că vizează capul miozinei pentru a îmbunătăţi ataşarea actinei, este similar în ambele condiţii. O altă caracteristică a acestor agenţi este că pot îmbunătăţi contracţia fără a necesita nivelul de utilizare a energiei necesar atunci când acest lucru are loc printr-o cale dependentă de cAMP. În acest sens, sensibilizatorii puri ar trebui să îmbunătăţească eficienţa cardiacă. În al treilea rând, efectele lor asupra cineticii contracţiei diferă de inotropii tradiţionali dependenţi de cAMP/PKA, prin faptul că au un impact redus asupra ratelor timpurii de contracţie (adică, dP/dtmax), dar un impact mai mare asupra fazelor ulterioare ale funcţiei sistolice, cum ar fi reţeaua, elasticitatea final-sistolice şi durata sistolei. Acest lucru este demonstrat în Figura 13-7, B, unde sunt descrise trei curbe de elasticitate care variază în timp. Dobutamina are ca rezultat o contracţie mai rapidă, o rigiditate sistolică maximă mai devreme şi o relaxare mai rapidă. În schimb, sensibilizatorul Ca2+ are ca rezultat o mică schimbare în faza incipientă a contracţiei şi o rată generală similară de rigidizare care are loc pentru o perioadă mai lungă, astfel încât ejecţia netă este, de asemenea, îmbunătăţită. Ratele de relaxare pot fi similare sau chiar îmbunătăţite pe baza capacităţii inimii de a ejecta la volume final-sistolice mai mici. În cele din urmă, creşterea sensibilităţii la calciu înseamnă că impactul asupra funcţiei sistolice va varia în sine odată cu stimularea calciului prin alte mijloace. În repaus, activarea calciului este redusă, astfel încât impactul asupra contractilităţii în repaus a sensibilizatorului este proporţional mai mic. Cu toate acestea, odată cu exerciţiul, există modificări declanşate de catecolamine şi ritm cardiac, care, chiar şi atunci când sunt deprimate, pot încă îmbunătăţi declanşatorul de calciu şi, astfel, creşte efectul inotrop al sensibilizatorului. Acest lucru a fost frumos demonstrat într-un studiu pe animale de levosimendan146 (Figura 13-7, C). Îmbunătăţirea funcţiei sistolice, evaluată prin relaţiile presiune-volum, a fost modestă în repaus, dar mult mai marcată la animalele care făceau exerciţii pe banda de alergare.

Cel mai studiat exemplu de sensibilizator este levosimendanul, care a fost identificat iniţial prin interacţiunea sa cu TnC şi capacitatea de a spori generarea de forţă a miofilamentului. Cu toate acestea, medicamentul s-a dovedit activ şi în inhibarea fosfodiesterazei de tip 3, ceea ce a explicat o anumită dependenţă de calciu faţă de efectele sale şi a canalelor de potasiu sensibile la ATP, care probabil au contribuit la vasodilataţia sistemică.147 În timp ce studiile timpurii au fost promiţătoare, studiile controlate mai mari au fost în cele din urmă dezamăgitoare.148 Totuşi, acesta nu a fost un test real al

**208 un sensibilizator pur având în vedere farmacologia complexă implicată. Cu toate acestea, mai mulţi alţi agenţi sunt în prezent testaţi,**

Am inclus o moleculă mică identificată pentru a îmbunătăţi în mod specific

Activitatea ATPazei miofibrilare. Acest medicament, CK-1827452, prelungeşte perioada sistolice datorită creşterii probabilităţii ca o punte transversală să fie în starea generatoare de forţă activă. CH 13 Nu pare să aibă niciun efect asupra semnalizării cAMP şi, în acest sens, este unul dintre tipurile mai pure de agenţi „sensibilizanţi la calciu" testaţi până acum. Studiile clinice sunt în desfăşurare.

O altă abordare nouă pentru creşterea contractilităţii este utilizarea nitroxilului sau HNO. Aceasta este forma redusă de oxid nitric cuplat cu hidrogen; molecula nu se disociază, ci se ataşează de tiolaţi (reziduuri de cisteină încărcate negativ) pe proteinele selective pentru a modifica funcţia.149 Reacţia este controlată reversibil de starea redox, prin aceea că îmbunătăţirea condiţiilor reducătoare o poate bloca. HNO a fost raportat pentru prima dată că îmbunătăţeşte funcţia sistolice în modelul intact al inimii canine al HF150, iar mai târziu au fost dezvăluite mecanisme celulare pentru acest efect.151 Acestea includ demonstrarea creşterii directe a absorbţiei şi eliberării calciului SR, prima fiind legată de ţintirea HNO a C674 în SERCA2a,152 şi la una sau mai multe dintre cele trei fosfoladin-tarmbano-cisteine155. receptorul este probabil, deşi locurile nu au fost încă identificate şi există, de asemenea, un efect de sensibilizare la calciu care poate fi legat de modificarea HNO a proteinelor reglatoare ale filamentului subţire. A fost dezvoltat un donator clinic de HNO şi au fost iniţiate studii pe pacienţi cu IC de clasa II în primăvara anului 2009.

EFECTE SISTOLICE ALE DISINCRONIEI ŞI RESINCRONIZĂRII (vezi capitolul 47)

S-a recunoscut de mult timp că contracţia cardiacă dezordonată în sine reduce performanţa sistolice a camerei, iar evoluţiile recente în terapiile de resincronizare a contracţiei au arătat că aceasta este o ţintă valoroasă pentru tratamentul insuficienţei cardiace. Boala de conducere la sau deasupra nodului AV afectează competenţa cronotropă şi preîncărcarea efectivă (şi presiunea atrială stângă). Atât întârzierile AV scurte, cât şi excesiv de lungi reduc umplerea netă a VS.154-155 Întârzierea conducerii infranodale – în mod obişnuit modelul blocului de ramură stângă – induce contracţia dezordonată.156-159 Inimile DCM cu LBBB prezintă activarea precoce a peretelui septal cu preîntindere laterală, urmată de contracţie septală întârziată marcată spre contracţia sistolică laterală întârziată. Dezordonarea cardiacă indusă de LBBB sau stimularea ventriculară VD deprimă funcţia sistolice, crescând volumele telesistolice la o anumită presiune (deplasarea spre dreapta a ESPVR), prelungeşte relaxarea izovolumică,160-162 şi a fost cuplată cu lărgirea complexului QRS160. preîncărcare pe peretele liber lateral, lăsând peretele activat târziu să se contracte la stres mai mare în timp ce iroseşte munca prin întinderea teritoriului activat timpuriu mai flexibil.163-165.

Aceste efecte mecanice ale contracţiei discoordonate au fost impulsul pentru studiile efectuate cu peste un deceniu în urmă, în care preexcitaţia ventriculară dreptă a fost utilizată pentru a trata pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică.166-167 La astfel de pacienţi, instituirea stimularii RV-apex a crescut volumele telesistolice, a redus dP/dtmax şi a dus la o scădere importantă a funcţiei sistolice în alte cazuri în ejecţie hiperdinamică şi

astfel obliterarea cavităţii. Important, acest efect nu depindea de prezenţa hipertrofiei asimetrice, dar a fost la fel de eficient dacă nu mai eficient la persoanele cu HVS concentrică asociată cu simptome de insuficienţă cardiacă. În timp ce datele iniţiale arată momentul normal al ejecţiei şi umplerii sistolice, stimularea are ca rezultat contracţia prematură a regiunii şi, ulterior, retragerea (creşterea volumului) în timpul sistolei. Acest lucru are ca rezultat volumul sistolic rezidual care nu este ejectat, astfel încât relaţia presiune final-sistolică-volum se deplasează spre dreapta (Figura 13-8, B).70 Deşi generarea terapeutică a disincroniei ventriculare la pacienţii cu hipertrofie septală s-a dovedit mai puţin eficientă169,170, un mic studiu cu un singur centru care a găsit beneficii de la LVH concentrică cu un singur centru şi a beneficiat de reducerea cavităţii obliter LVH. contracţie la aceşti pacienţi. Rămân de făcut studii controlate mai mari.

Abordarea opusă – resincronizarea ventriculului stâng la indivizii cu cardiomiopatie dilatată şi descoordonare bazală subiacentă din cauza LBBB – a avut mult mai mult succes (vezi capitolul 47). Stimularea biventriculară sau stimularea univentriculară a peretelui liber lateral VS poate coordona contracţia şi este asociată cu ameliorarea sistolică.108,171-174 Efectele de resincronizare cardiacă se manifestă brusc (adică creşterea dP/dtmax, presiunile arteriale, Figura 13-8, C) care apar într-o singură bătaie, debitul sistolic şi reflectă creşterea debitului sistolic. Studiile cronice neinvazive au raportat răspunsuri susţinute de o amploare similară.121 Când este afişat ca bucle de presiune ventriculară-volum, efectul de resincronizare poate fi observat ca o lărgire a buclei (volumul vascular cerebral crescut), scăderea stresului peretelui terminal sistolic (deplasarea la stânga a presiunii terminale-sistolice-volum de lucru cardiac (fig. 8), și creșterea punctului de lucru cardiac (figura D13). Este important că acesta din urmă nu este însoţit de creşteri ale consumului de energie, ci, dimpotrivă, s-a dovedit a fi cuplată cu o scădere a consumului de energie.175 Studiile nu au demonstrat efecte majore asupra funcţiei diastolice până în prezent, deşi există dovezi ale remodelării cardiace inverse asociate cu această terapie.

Aceste studii iniţiale au stabilit îmbunătăţirea funcţiei sistolice la nivel de cameră – deşi, ca şi în cazul dissincroniei acute, aceasta a fost probabil din cauza coordonării contracţiei şi nu unei îmbunătăţiri primare a contractilităţii miocardice. Cu toate acestea, tratamentul cu terapia de resincronizare cardiacă cronică (CRT) îmbunătăţeşte repausul şi funcţia de rezervă sistolice, demonstrată prin capacitatea de efort şi răspunsul la creşterea ritmului cardiac. Acest lucru a fost cuplat cu reglarea în creştere a expresiei genelor miocardice a receptorilor p1, fosfolamban şi SERCA2a, printre alte gene.176-178 Important, noi date de la modele animale de insuficienţă cardiacă asincronă şi CRT au evidenţiat îmbunătăţirea funcţiei miocitelor în repaus şi a rezervei adrenergice. Rezultatele miocitelor provenite de la inimile canine supuse fie la 6 săptămâni de stimulare atrială rapidă în prezenţa unui LBBB (insuficienţă asincronă, DHF), fie la 3 săptămâni din acest mod, urmate de 3 săptămâni de stimulare biventriculară rapidă (CRT) sunt afişate în Figura 13-8, E.179 Ambele modele implică insuficienţa cardiacă provocată de 6 săptămâni de insuficienţă cardiacă. Deşi s-a observat o oarecare îmbunătăţire globală cu CRT, în general, ambele grupuri au prezentat caracteristici de IC dilatată. Cu toate acestea, în timp ce odihna şi izoproterenolul au stimulat scurtarea sarcomerului şi răspunsurile tranzitorii de calciu în miocitele DHF au fost

semnificativ deprimate în comparaţie cu martorii normale, miocitele din inimile CRT au prezentat îmbunătăţiri în ambele variabile în ambele condiţii. Mecanismele includ inversarea mai multor anomalii de reglare a ciclului şi cascade de semnalizare adrenergică îmbunătăţite, inclusiv suprimarea îmbunătăţită a proteinei G inhibitoare şi reglarea în sus atât a semnalizării cuplate cu receptorul p1, cât şi a activării adenil-ciclazei.

REZUMAT

Progresele în tehnicile neinvazive şi disponibilitatea unor noi sisteme de evaluare directă a funcţiei sistolice cardiace ne-au avansat înţelegerea prezenţei şi modificării acesteia prin terapii în insuficienţa cardiacă avansată. Deşi centrală pentru mult

insuficienta cardiaca, disfunctia sistolica a fost greu de vizat terapeutic pana acum. Cu toate acestea, datele recente privind resincronizarea cardiacă care arată beneficii cronice asupra funcţiei, simptomelor şi mortalităţii pentru o terapie care îmbunătăţeşte funcţia sistolice sugerează că optimismul este justificat. Înţelegerea modului în care funcţionează CRT la nivel molecular poate oferi într-adevăr informaţii despre insuficienţa cardiacă în general. Un optimism similar provine din succesele recente în modelele animale în care funcţia sistolica este îmbunătăţită prin manipularea genică a semnalizării şi/sau transferul de calciu distal de receptorul adrenergic. După aproape 15 ani de relativă inactivitate pe frontul inotropiei, noi studii în curs de desfăşurare ar putea schimba modul în care vedem îmbunătăţirea sistolei pentru inima care suferă. Pe măsură ce aceste abordări sunt dezvoltate, evaluarea funcţiei sistolice şi răspunsul acesteia la terapie ar trebui să devină din nou un punct important pentru cercetătorii şi practicienii insuficienţei cardiace.

REFERINȚE

Mudd, JO şi Kass, DA (2008). Abordarea insuficienţei cardiace în secolul XXI. Nature, 451, 919-928.

Heineke, J. şi Molkentin, JD (2006). Reglarea hipertrofiei cardiace prin căi de semnalizare intracelulară. Nat Rev Mol Cell Biol, 7, 589-600.

Dorn, GW şi Force, T. (2005). Protein kinaza cascadă în reglarea hipertrofiei cardiace. J Clin Invest, 115, 527-537.

Sano, M., Minamino, T., Toko, H., şi colab. (2007). Inhibarea Hif-1 indusă de p53 provoacă disfuncţie cardiacă în timpul supraîncărcării cu presiune. Natura, 446, 444-448.

Shiojima, I., Sato, K., Izumiya, Y., şi colab. (2005). Perturbarea hipertrofiei cardiace coordonate şi a angiogenezei contribuie la trecerea la insuficienţa cardiacă. J Clin Invest, 115, 2108-2118.

Manso, AM, Elsherif, L., Kang, SM şi colab. (2006). Integrine, metaloproteinaze ale matricei de tip membranar şi ADAM: implicaţii potenţiale pentru remodelarea cardiacă. Cardiovasc Res, 69, 574-584.

Kass, DA, Maughan, WL, Guo, ZM şi colab. (1987). Influenţa comparativă a sarcinii versus stările inotrope asupra indicilor contractilităţii ventriculare: analiză experimentală şi teoretică bazată pe relaţiile presiune-volum. Circulation, 76, 1422-1436.

Kass, DA şi Maughan, WL (1988). De la „Emax" la relaţiile presiune-volum: o viziune mai largă. Circulation, 77, 1203-1212.

Kamisago, M., Sharma, SD, DePalma, SR, et al. (2000). Mutaţii în genele proteinei sarcomere ca cauză a cardiomiopatiei dilatate. N Engl J Med, 343, 1688-1696.

Morita, H., Seidman, J., & Seidman, CE (2005). Cauze genetice ale insuficienţei cardiace umane. J Clin Invest, 115, 518-526.

Chang, AN şi Potter, JD (2005). Mutaţii ale proteinei sarcomere în cardiomiopatia dilatativă. Heart Fail Rev, 10, 225-235.

Belin, RJ, Sumandea, MP, Allen, EJ, et al. (2007). Fosforilarea proteinei miofilamentului indusă de protein kinaza C-alfa contribuie la disfuncţia miofilamentului în insuficienţa cardiacă congestivă experimentală. Circ Res, 101, 195-204.

Kobayashi, T., Jin, L. şi de Tombe, PP (2008). Reglarea filamentului subţire cardiac. Pflugers Arch, 457, 37-46.

Schmitt, JP, Debold, EP, Ahmad, F., şi colab. (2006). Mutaţiile missense ale miozinei cardiace cauzează cardiomiopatie dilatată la modelele de şoarece şi deprimă funcţia motrică moleculară. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 14525-14530.

McConnell, BK, Jones, KA, Fatkin, D., şi colab. (1999). Cardiomiopatie dilatată la şoarecii mutanţi de proteină C de legare homozigotă a miozinei. J Clin Invest, 104, 1235-1244.

Nagayama, T., Takimoto, E., Sadayappan, S., et al. (2007). Controlul in vivo al cineticii de contracţie/relaxare a ventriculului stâng prin proteina C de legare a miozinei: reglare independentă şi dependentă de fosforilare protein kinaza A. Circulation, 116, 2399-2408.

Murphy, AM, Kogler, H., Georgakopoulos, D., şi colab. (2000). Model de şoarece transgenic al miocardului uluit. Science, 287, 488-491.

Sadayappan, S., Gulick, J., Osinska, H., şi colab. (2005). Fosforilarea proteinei C care leagă miozina cardiacă şi funcţia cardiacă. Circ Res, 97, 1156-1163.

Zolk, O., Caroni, P., & Bohm, M. (2000). Scăderea expresiei MLP a proteinei din domeniul LIM cardiac în insuficienţa cardiacă cronică umană. Circulation, 101, 2674-2677.

Arber, S., Hunter, JJ, Ross, J., Jr., şi colab. (1997). Şoarecii cu deficit de MLP prezintă o perturbare a organizării citoarhitecturale cardiace, cardiomiopatie dilatată şi insuficienţă cardiacă. Cell, 88, 393-403.

Heydemann, A. şi McNally, EM (2007). Consecinţele perturbării complexului distrofină-sarcoglican în miopatia cardiacă şi scheletică. Trends Cardiovasc Med, 17, 55-59.

McNally, E., Allikian, M., Wheeler, MT, et al. (2003). Defecte citoscheletice în cardiomiopatie. J Mol Cell Cardiol, 35, 231-241.

Vatta, M., Stetson, SJ, Perez-Verdia, A., et al. (2002). Remodelarea moleculară a distrofinei la pacienţii cu cardiomiopatii în stadiu terminal şi inversare la pacienţii cu terapie cu dispozitiv de asistenţă. Lancet, 359, 936-941.

Towbin, JA şi Bowles, NE (2001). Genetica moleculară a disfuncţiei ventriculare stângi. Curr Mol Med, 1, 81-90.

Bers, DM (2008). Ciclul calciului şi semnalizarea în miocitele cardiace. Annu Rev Physiol, 70, 23-49.

Houser, SR, Piacentino, V., III, & Weisser, J. (2000). Anomalii ale ciclului calciului în inima hipertrofiată şi insuficientă. J Mol Cell Cardiol, 32, 1595-1607.

Bers, DM (2006). Reglarea Ca alterată a miocitelor cardiace în insuficienţa cardiacă. Fiziologie (Bethesda), 21, 380-387.

Pathak, A., del Monte, F., Zhao, W., et al. (2005). Îmbunătăţirea funcţiei cardiace şi suprimarea progresiei insuficienţei cardiace prin inhibarea proteinei fosfatazei 1. Circ Res, 96, 756-766.

Braz, JC, Gregory, K., Pathak, A., et al. (2004). PKC-alfa reglează contractilitatea cardiacă şi înclinaţia către insuficienţă cardiacă. Nat Med, 10, 248-254.

Marx, SO, Reiken, S., Hisamatsu, Y., et al. (2000). Fosforilarea PKA disociază FKBP12.6 de canalul de eliberare a calciului (receptorul de rianodină): reglare defectuoasă în inimile care suferă. Cell, 101, 365-376.

Zhang, T., Maier, LS, Dalton, ND, şi colab. (2003). Izoforma deltaC a CaMKII este activată în hipertrofia cardiacă şi induce cardiomiopatie dilatată şi insuficienţă cardiacă. Circ Res, 92, 912-919.

Marks, AR (2002). Receptorii de rianodină, FKBP12 şi insuficienţa cardiacă. Front Biosci, 7, d970-d977.

Goldhaber, JI şi Qayyum, MS (2000). Radicalii liberi de oxigen şi cuplarea excitaţie-contracţie. Semnal antioxid Redox, 2, 55-64.

Lim, G., Venetucci, L., Eisner, DA, et al. (2008). Modulează oxidul nitric funcţia receptorului cardiac de rianodină? Implicaţii pentru cuplarea excitaţie-contracţie. Cardio- vasc Res, 77, 256-264.

Terentyev, D., Gyorke, I., Belevych, AE, şi colab. (2008). Modificarea redox a receptorilor de rianodină contribuie la scurgerea de Ca2+ în reticulul sarcoplasmatic în insuficienţa cardiacă cronică. Circ Res, 103, 1466-1472.

Hill, JA şi Olson, EN (2008). Plasticitatea cardiacă. N Engl J Med, 358, 1370-1380.

Kelly, DP şi Scarpulla, RC (2004). Circuite de reglare transcripţională care controlează biogeneza şi funcţia mitocondrială. Genes Dev, 18, 357-368.

Finck, BN şi Kelly, DP (2007). Cascada reglatoare a receptorului gamma coactivator-1 (PGC-1) activat de proliferator de peroxizomi în fiziologia şi boală cardiacă. Circulation, 115, 2540-2548.

Finck, BN şi Kelly, DP (2006). Coactivatori PGC-1: regulatori inductibili ai metabolismului energetic în sănătate şi boală. J Clin Invest, 116, 615-622.

Thum, T., Gross, C., Fiedler, J., şi colab. (2008). MicroARN-21 contribuie la boala miocardică prin stimularea semnalizării MAP kinazei în fibroblaste. Nature, 456, 980-984.

Spinale, FG, Coker, ML, Krombach, SR şi colab. (1999). Inhibarea metaloproteinazei matriceale în timpul dezvoltării insuficienţei cardiace congestive: efecte asupra dimensiunilor şi funcţiei ventriculului stâng. Circ Res, 85, 364-376.

Spinale, FG (2007). Remodelarea matricei miocardice şi metaloproteinazele matriceale: influenţă asupra formei şi funcţiei cardiace. Physiol Rev, 87, 1285-1342.

Spinale, FG (2002). Metaloproteinazele matriceale: reglare şi dereglare în inima în deficienţă. Circ Res, 90, 520-530.

Gerdes, AM şi Capasso, JM (1995). Remodelarea structurală şi disfuncţia mecanică a miocitelor cardiace în insuficienţa cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 27, 849-856.

Margulies, KB (2000). Descărcarea ventriculară şi recuperarea miocitelor: cunoştinţe obţinute în patofiziologia insuficienţei cardiace congestive. Curr Cardiol Rep, 2, 181-188.

Barbone, A., Holmes, JW, Heerdt, PM şi colab. (2001). Comparaţia răspunsurilor ventriculare drepte şi stângi la suportul dispozitivului de asistare a ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă: un rol principal al descarcării mecanice care stă la baza remodelării inverse. Circulation, 104, 670-675.

Zafeiridis, A., Jeevanandam, V., Houser, SR, et al. (1998). Regresia hipertrofiei celulare după suportul dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. Circulation, 98, 656-662.

Suga, H. şi Sagawa, K. (1974). Relaţiile instantanee presiune-volum şi raportul lor în ventriculul stâng canin excizat, susţinut. Circ Res, 35, 117-128.

Pacher, P., Nagayama, T., Mukhopadhyay, P., şi colab. (2008). Măsurarea funcţiei cardiace folosind tehnica cateterului de conductanţă presiune-volum la şoareci şi şobolani. Nat Protoc, 3, 1422-1434.

Kass, DA, Midei, M., Graves, W., et al. (1988). Utilizarea unui cateter de conductanţă (volum) şi ocluzie tranzitorie a venei cave inferioare pentru determinarea rapidă a relaţiilor presiune-volum la om. Cathet Cardiovasc Diagn, 15, 192-202.

Liu, CP, Ting, CT, Lawrence, W., şi colab. (1993). Scăderea răspunsului contractil la creşterea frecvenţei cardiace în hipertrofia ventriculară stângă umană intactă: determinanţi sistolici versus diastolici. Tiraj, 88(pt 1), 1893-1906.

Senzaki, H., Chen, CH şi Kass, DA (1996). Estimarea unei singure bătăi a relaţiei presiune-volum sistolică finală la om: o nouă metodă cu potenţial de aplicare neinvazivă. Circulation, 94, 2497-2506.

Georgakopoulos, D., Mitzner, WA, Chen, CH, et al. (1998). Relaţii presiune-volum în ventricul stâng murin in vivo prin micromanometrie de conductanţă miniaturizată. Am J Physiol, 274, H1416-H1422.

Palmer, BM, Georgakopoulos, D., Janssen, PM şi colab. (2004). Rolul proteinei C care leagă miozina cardiacă în susţinerea rigidizării sistolice a ventriculului stâng. Circ Res, 94, 1249-1255.

Georgakopoulos, D., Mitzner, WA, Chen, CH, et al. (1998). Relaţii presiune-volum în ventricul stâng murin in vivo prin micromanometrie de conductanţă miniaturizată. Am J Physiol, 274, H1416-H1422.

Georgakopoulos, D., Christe, ME, Giewat, M., et al. (1999). Patogenia cardiomiopatiei hipertrofice familiale: efecte precoce şi evolutive ale unei mutaţii missense ale lanţului greu al miozinei cardiace alfa. Nat Med, 5, 327-330.

Kass, DA, Yamazaki, T., Burkhoff, D., et al. (1986). Determinarea relaţiilor presiune-volum final-sistolic din ventricul stâng prin tehnica cateterului de conductanţă (volum). Circulation, 73, 586-595.

Kass, DA şi Kelly, RP (1992). Cuplajul ventriculo-arterial: concepte, ipoteze şi aplicaţii. Ann Biomed Eng, 20, 41-62.

Kelly, RP, Ting, CT, Yang, TM şi colab. (1992). Elastanţa arterială eficientă ca indice al încărcării vasculare arteriale la om. Circulation, 86, 513-521.

Sunagawa, K., Maughan, WL, Burkhoff, D., şi colab. (1983). Interacţiunea ventriculară stângă cu sarcina arterială studiată în ventriculul canin izolat. Am J Physiol, 245, H773-H780.

Feldman, MD, Pak, PH, Wu, CC şi colab. (1996). Efectele cardiovasculare acute ale OPC-18790 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Analiza dependentei de timp si doza bazata pe relatii presiune-volum. Circulation, 93, 474-483.

Lam, CS, Roger, VL, Rodeheffer, RJ, et al. (2007). Structura cardiacă şi funcţia ventricular-vasculară la persoanele cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie conservată din comitatul Olmsted, Minnesota. Tiraj, 115, 1982-1990.

Redfield, MM, Jacobsen, SJ, Borlaug, BA, et al. (2005). Rigidizare ventriculară-vasculară legată de vârstă şi sex: un studiu comunitar. Circulation, 112, 2254-2262.

Iribe, G., Helmes, M. şi Kohl, P. (2007). Relaţii forţă-lungime în cardiomiocite izolate intacte supuse modificărilor dinamice ale sarcinii mecanice. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292, H1487-H1497.

Kass, DA, Wolff, MR, Ting, CT, şi colab. (1993). Complianţa diastolică a ventriculului hipertrofiat nu este alterată acut de agenţii farmacologici care influenţează procesele active. Ann Intern Med, 119, 466-473.

Liao, P., Georgakopoulos, D., Kovacs, A., et al. (2001). Rolul in vivo al kinazelor p38 MAP în remodelarea cardiacă şi cardiomiopatia restrictivă. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 12283-12288.

Arts, T., Bovendeerd, PHM, Prinzen, FW, şi colab. (1991). Relaţia dintre presiunea şi volumul în cavitatea ventriculară stângă şi stresul şi deformarea fibrelor sistolice în perete. Biophys J, 59, 93-102.

Kass, DA, Beyar, R., Lankford, E., et al. (1989). Influenţa stării contractile asupra curbiliniarităţii relaţiilor in situ presiune-volum final-sistolice. Circulation, 79, 167-178.

Chen, CH, Nakayama, M., Nevo, E., et al. (1998). Rigidizarea cuplată sistolic-ventriculară şi vasculară cu vârsta: implicaţii pentru reglarea presiunii şi rezerva cardiacă la vârstnici. J Am Coll Cardiol, 32, 1221-1227.

Pak, PH, Maughan, WL, Baughman, KL şi colab. (1998). Mecanismul beneficiului mecanic acut din stimularea VDD în inima hipertrofiată: similitudinea răspunsurilor în cardiomiopatia hipertrofică şi boala cardiacă hipertensivă. Circulation, 98, 242-248.

Allen, DG şi Kentish, JC (1985). Baza celulară a relaţiei lungime-tensiune în muşchiul cardiac. J Mol Cell Cardiol, 17, 821-840.

Kentish, JC, ter Keurs, HE, Ricciardi, L., et al. (1986). Comparaţie între relaţiile sarcomer lungime-forţă ale trabeculelor intacte şi jupuite din ventriculul drept de şobolan. Influenţa concentraţiilor de calciu asupra acestor relaţii. Circ Res, 58, 755-768.

McDonald, KS şi Moss, RL (1995). Compresia osmotică a miocitelor cardiace individuale elimină reducerea sensibilităţii la Ca2+ a tensiunii la lungimea scurtă a sarcomerului. Circ Res, 77, 199-205.

Smith, L., Tainter, C., Regnier, M., şi colab. (2009). Activarea prin cooperare încrucişată a filamentelor subţiri contribuie la mecanismul Frank-Starling în muşchiul cardiac. Biophys J, 96, 3692-3702.

Fitzsimons, DP şi Moss, RL (1998). Legarea puternică a miozinei modulează activarea Ca2+ dependentă de lungime a miocitelor ventriculare de şobolan. Circ Res, 83, 602-607.

Konhilas, JP, Irving, TC şi de Tombe, PP (2002). Sensibilitatea miofilamentului la calciu în trabeculele cardiace de şobolan cu piele: rolul distanţei dintre filamente. Circ Res, 90, 59-65.

Knoll, R., Hoshijima, M., Hoffman, HM, şi colab. (2002). Maşinile cu senzori mecanici de întindere cardiacă implică un complex de disc Z care este defect într-un subset de cardiomiopatie dilatativă umană. Cell, 111, 943-955.

Fukuda, N. şi Granzier, H. (2004). Rolul proteinei elastice gigantice titine în mecanismul Frank-Starling al inimii. Curr Vasc Pharmacol, 2, 135-139.

Zile, MR, Green, GR, Schuyler, GT şi colab. (2001). Citoscheletul cardiocitelor la pacienţii cu hipertrofie de supraîncărcare a presiunii ventriculare stângi. J Am Coll Cardiol, 37, 1080-1084.

Tsutsui, H., Ishihara, K., & Cooper, G. (1993). Rolul citoscheletic în disfuncţia contractilă a miocardului hipertrofiat. Science, 260, 682-687.

Koide, M., Hamawaki, M., Narishige, T., et al. (2000). Depolimerizarea microtubulilor normalizează funcţia contractilă miocardică in vivo la câinii cu hipertrofie ventriculară stângă cu suprasolicitare de presiune. Circulaţie, 102, 1045-1052.

Ingber, DE (2002). Semnalizarea mecanică şi răspunsul celular la matricea extracelulară în angiogeneză şi fiziologia cardiovasculară. Circ Res, 91, 877-887.

Colan, SD, Borow, KM şi Neumann, A. (1984). Relaţia de stres al peretelui final-sistolic al ventriculului stâng al vitezei de scurtare a fibrelor: un indice independent de sarcină al contractilităţii miocardice. J Am Coll Cardiol, 4, 715-724.

Quinones, MA, Gaasch, WH, Cole, JS, şi colab. (1975). Determinarea ecocardiografică a relaţiilor stres-viteză din ventricul stâng. Circulation, 51, 689-700.

Mirsky, I., Aoyagi, T., Crocker, VM, et al. (1990). Dependenţa de preîncărcare a ratei de scurtare a fibrelor la câinii conştienţi cu hipertrofie ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 15, 899.

Sharir, T., van Anden, E., Marmor, A., et al. (1992). Evaluarea non-invazivă a sarcinii induse de medicament versus modificarea inotropă prin puterea ventriculară maximă/EDV2 la om. Tiraj, 86, I-1834 (rezumat).

Nakayama, M., Chen, CH, Nevo, E., şi colab. (1998). Reglarea optimă de preîncărcare a indicelui de putere ventriculară maximă variază în funcţie de dimensiunea camerei cardiace. Am Heart J, 136, 281-288.

Brutsaert, DL şi Sys, SU (1989). Relaxarea şi diastola inimii. Physiol Rev, 69, 1228-1315.

Gillebert, TC, Sys, SU şi Brutsaert, DL (1989). Influenţa tiparelor de încărcare asupra relaţiei de vârf lungime-tensiune şi asupra relaxării muşchiului cardiac. J Am Coll Cardiol, 13, 483-490.

Brutsaert, DL, Claes, VA, & Sonnenblick, EH (1971). Viteza de scurtare a muşchiului cardiac neîncărcat şi relaţia lungime-tensiune. Circ Res, 29, 63-75.

Leach, JK, Priola, DV, Grimes, LA, et al. (1999). Scurtarea dezactivarii muşchiului cardiac: mecanisme fiziologice şi implicaţii clinice. J Med Invest, 47, 369-377.

Crozatier, B. (1996). Modificări induse de întindere ale performanţei miocardice: de la funcţia ventriculară la mecanismele celulare şi moleculare. Cardiovasc Res, 32, 25-37.

O'Rourke, MF şi Kelly, RP (1993). Reflexia undelor în circulaţia sistemică şi implicaţiile acesteia în funcţia ventriculară. JHypertens, 11, 327-337.

Dart, A. şi Kingwell, B. (2001). Presiunea pulsului - o revizuire a mecanismelor şi a relevanţei clinice. J Am Coll Cardiol, 37, 975-984.

O'Rourke, MF, Staessen, JA, Vlachopoulos, C., et al. (2002). Aplicaţii clinice ale rigidităţii arteriale; definiţii şi valori de referinţă. Am JHypertens, 15, 426-444.

Westerhof, N., & O'Rourke, MF (1995). Baza hemodinamică pentru dezvoltarea insuficienţei ventriculare stângi în hipertensiunea sistolică şi pentru terapia logică a acesteia. J Hypertens, 13, 943-952.

Yue, DT, Marban, E., & Wier, G. (1986). Relaţia dintre forţa şi Ca2+ intracelular în muşchiul cardiac tetanizat al mamiferelor. J Gen Physiol, 87, 223-242.

Somura, F., Izawa, H., Iwase, M., et al. (2001). Scăderea expresiei ARNm de Ca(2+)-ATPazei reticulului sarcoplasmatic miocardic şi relaţiile forţă-frecvenţă bifazice la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică. Circulation, 104, 658-663.

Pieske, B., Maier, LS, Bers, DM, et al. (1999). Manipularea Ca2+ şi conţinutul de Ca2+ în reticulul sarcoplasmatic în miocardul uman izolat, cu şi fără eşec. Circ Res, 85, 38-46.

Maier, LS şi Bers, DM (2002). Calciu, calmodulină şi calciu-calmodulin kinaza II: bătăi ale inimii la bătăi ale inimii şi nu numai. J Mol Cell Cardiol, 34, 919-939.

Weber, CR, Piacentino, V., III, Houser, SR, et al. (2003). Reglarea dinamică a funcţiei de schimb sodiu/calciu în insuficienţa cardiacă umană. Circulation, 108, 2224-2229.

Senzaki, H., Isoda, T., Paolocci, N., şi colab. (2000). Îmbunătăţirea mecanoenergetică şi a funcţiei de repaus cardiac şi de rezervă a inimii in vivo cu defecţiuni prin sensibilizatorul de calciu EMD-57033. Circulaţie, 101, 1040-1048.

Miura, T., Miyazaki, S., Guth, BD, et al. (1992). Influenţa relaţiei forţă-frecvenţă asupra funcţiei ventriculare stângi în timpul exerciţiului la câinii conştienţi. Circulation, 86, 563-571.

Hajjar, RJ, Schmidt, U., Kang, JX, et al. (1997). Transferul genei adenovirale de fosfolamban în cardiomiocite izolate de şobolan. Efecte de salvare prin transferul concomitent de gene al reticulului sarcoplasmatic Ca(2+)-ATPaza. Circ Res, 81, 145-153.

Kass, DA, Hare, JM şi Georgakopoulos, D. (1998). Funcţia cardiacă murină: o coadă de precauţie. Circ Res, 82, 519-522.

Georgakopoulos, D., & Kass, D. (2001). Modularea forţă-frecvenţă minimă a inotropiei şi relaxarea inimii murine in situ. J Physiol, 534, 535-545.

Little, WC (1985). Relaţia volumului diastolic max-end ventricular stâng dP/dt la câinii cu piept închis. Circ Res, 56, 808-815.

Kass, DA, Chen, CH, Curry, C., şi colab. (1999). Mecanica ventriculară stângă îmbunătăţită din stimularea VDD acută la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată şi întârziere a conducerii ventriculare. Circulation, 99, 1567-1573.

Auricchio, A., Stellbrink, C., Block, M., şi colab. (1999). Efectul camerei de stimulare şi al întârzierii atrioventriculare asupra funcţiei sistolice acute a pacienţilor stimulaţi cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 99, 2993-3001.

Mandarino, WA, Pinsky, MR şi Gorcsan, J., III (1998). Evaluarea stării contractile ventriculare stângi prin puterea maximă ajustată la preîncărcare utilizând detectarea automată a graniţei ecocardiografice. J Am Coll Cardiol, 31, 861-868.

Sharir, T., Marmor, A., Ting, CT, et al. (1993). Validarea unei metode de măsurare neinvazivă a presiunii arteriale centrale. Hipertensiune arterială, 21, 74-82.

Leather, HA, Segers, P., Sun, YY, et al. (2002). Limitările puterii maxime ajustate la preîncărcare ca indice al contractilităţii ventriculului drept. Anesth Analg, 95, 798-804, tabel.

Marmor, A., & Schneeweiss, A. (1997). Valoarea prognostică a rezervei contractile ventriculare stângi obținute neinvaziv la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. J Am Coll Cardiol, 29, 422-428.

Greenberg, NL, Firstenberg, MS, Castro, PL și colab. (2002). Frecvența sistolice miocardică derivată de la Doppler este un indice puternic al contractilității ventriculare stângi. Circulation, 105, 99-105.

Suffoletto, MS, Dohi, K., Cannesson, M., et al. (2006). Tensiune radială nouă de urmărire a petei din imaginile ecocardiografice alb-negru de rutină pentru a cuantifica disincronia și a prezice răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă. Circulation, 113, 960-968.

Bank, AJ și Kelly, AS (2006). Imagistica Doppler tisulară și disincronia ventriculară stângă în insuficiența cardiacă. J Card Fail, 12, 154-162.

Armstrong, G., Pasquet, A., Fukamachi, K., et al. (2000). Utilizarea tulpinii sistolice de vârf ca indice al funcției ventriculare stângi regionale: comparație cu viteza Doppler tisulară în timpul stresului cu dobutamina și ischemiei miocardice. J Am Soc Echocardiogr, 13, 731-737.

Ozturk, C. și McVeigh, ER (2000). Analiza de mișcare bazată pe B-spline în patru dimensiuni a imaginilor MR etichetate: introducere și validare in vivo. Phys Med Biol, 45, 1683-1702.

Nagueh, SF, Kopelen, HA, Lim, DS, et al. (2000). Imagistica Doppler tisulară detectează în mod constant anomaliile de contracție și relaxare miocardice, indiferent de hipertrofia cardiacă, într-un model de iepure transgenic de cardiomiopatie hipertrofică umană. Circulation, 102, 1346-1350.

Sogaard, P., Egeblad, H., Kim, WY, et al. (2002). Imagistica Doppler tisulară prezice performanțe sistolice îmbunătățite și remodelarea ventriculară stângă inversată în timpul terapiei de resincronizare cardiacă pe termen lung. J Am Coll Cardiol, 40, 723-730.

Yu, CM, Chau, E., Sanderson, JE, et al. (2002). Dovada ecocardiografică Doppler tisulară de remodelare inversă și sincronicitate îmbunătățită prin întârzierea simultană a contracției regionale după terapia de stimulare biventriculară în insuficiența cardiacă. Circulation, 105, 438-445.

Glower, DD, Spratt, JA, Snow, ND și colab. (1985). Linearitatea relației Frank-Starling în inima intactă: conceptul de preîncărcare a unui accident vascular cerebral recrutabil. Circulation, 71, 994-1009.

Karunanithi, MK și Feneley, MP (2000). Determinarea unei singure bătăi a relației de muncă cu accident vascular cerebral recrutabil de preîncărcare: derivare și evaluare la câinii conștienți. J Am Coll Cardiol, 35, 502-513.

Dauterman, K., Pak, PH, Nussbacher, A., et al. (1995). Contribuţia forţelor externe la presiunea diastolică a ventriculului stâng: implicaţii pentru utilizarea clinică a Legii Frank-Starling. Ann Intern Med, 122, 737-742.

Moore, TD, Frenneaux, MP, Sas, R., et al. (2001). Interacţiunea ventriculară şi constrângerea externă ţin cont de scăderea efortului vascular cerebral în timpul încărcării de volum în CHF. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 281, H2385-H2391.

Grant, DA, Fauchere, JC, Eede, KJ şi colab. (2001). Volumul vascular cerebral al ventriculului stâng la oaia fetală este limitat de constrângerea extracardiacă şi de presiunea arterială. J Physiol, 535, 231-239.

Sunagawa, K., Maughan, WL şi Sagawa, K. (1985). Rezistenţa arterială optimă pentru munca maximă de accident vascular cerebral studiată în ventriculul stâng canin izolat. Circ Res, 56, 586.

Burkhoff, D., & Sagawa, K. (1986). Eficienţa ventriculară prezisă de un model analitic. Am J Physiol, 250, R1021-R1027.

Little, WC şi Cheng, CP (1991). Cuplaj ventriculo-arterial stâng la câinii conştienţi. Am J Physiol, 261, H70-H76.

Starling, MR (1993). Relaţiile de cuplare ventricular-arterial stâng în inima umană normală. Am Heart J, 125, 1659-1666.

de Tombe, PP, Jones, S., Burkhoff, D., et al. (1993). Lucrarea şi eficienţa atacului ventricular rămân aproape optime în ciuda încărcării vasculare modificate. Am J Physiol, 264, H1817-H1824.

Elzinga, G., & Westerhof, N. (1991). Potrivire între sarcina ventriculului şi arterială. Un proces evolutiv. Circ Res, 68, 1495-1500.

Asanoi, H., Sasayama, S., & Kameyama, T. (1989). Cuplarea ventriculo-arterială la inima normală şi la inimă insuficientă la om. Circ Res, 65, 483-493.

Kawaguchi, M., Hay, I., Fetics, B., şi colab. (2003). Rigidizarea ventriculară sistolică şi arterială combinată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie conservată: implicaţii pentru limitările rezervelor sistolice şi diastolice. Circulation, 107, 714-720.

Melenovsky, V., Borlaug, BA, Rosen, B., şi colab. (2007). Caracteristicile cardiovasculare ale insuficienţei cardiace cu fracţiune de ejecţie conservată versus hipertrofia ventriculară stângă hipertensivă fără eşec în comunitatea urbană din Baltimore: rolul remodelării/disfuncţiei atriale. J Am Coll Cardiol, 49, 198-207.

Packer, M., Carver, JR, Rodeheffer, RJ, et al. (1991). Efectul milrinonei pe cale orală asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică severă. Grupul de cercetare de studiu PROMISE. NEngl J Med, 325, 1468-1475.

Kass, DA (2009). Salvarea unei inimi care slăbeşte: strângerea. Nat Med, 15, 24-25.

Matkovich, SJ, Diwan, A., Klanke, JL şi colab. (2006). Ablaţia specifică cardiacă a kinazei receptorului proteinei G 2 îşi redefineşte rolurile în dezvoltarea inimii şi semnalizarea beta-adrenergică. Circ Res, 99, 996-1003.

Pleger, ST, Boucher, M., Most, P., et al. (2007). Semnalizarea receptorilor beta-adrenergici miocardici şi ciclul calciului pentru terapia genică a insuficienţei cardiace. J Card Fail, 13, 401-414.

Raake, PW, Vinge, LE, Gao, E., et al. (2008). Ablaţia receptorului kinazei 2 cuplate cu proteina G în miocitele cardiace înainte sau după infarctul miocardic previne insuficienţa cardiacă. Circ Res, 103, 413-422.

Okumura, S., Takagi, G., Kawabe, J., et al. (2003). Perturbarea genei adenilil ciclază de tip 5 păstrează funcţia cardiacă împotriva supraîncărcării presiunii. Proc Natl Acad Sci USA, 100, 9986-9990.

Yan, L., Vatner, DE, O'Connor, JP, et al. (2007). Perturbarea adenilil-ciclazei de tip 5 creşte longevitatea şi protejează împotriva stresului. Cell, 130, 247-258.

Phan, HM, Gao, MH, Lai, NC, et al. (2007). Noi căi de semnalizare asociate cu creşterea expresiei adenilil ciclazei 6 cardiace: implicaţii pentru posibila terapie a insuficienţei cardiace congestive. Trends Cardiovasc Med, 17, 215-221.

Kawase, Y., Ly, HQ, Prunier, F., şi colab. (2008). Inversarea disfuncţiei cardiace după exprimarea pe termen lung a SERCA2a prin transfer de genă într-un model preclinic de insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 51, 1112-1119.

Miyamoto, MI, del Monte, F., Schmidt, U., et al. (2000). Transferul de gene adenovirale al SERCA2a îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă la şobolanii cu bandă aortică în tranziţie la insuficienţa cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 97, 793-798.

Tachibana, H., Cheng, HJ, Ukai, T., et al. (2005). Levosimendan îmbunătăţeşte performanţele sistolice şi diastolice ale VS în repaus şi în timpul efortului după insuficienţă cardiacă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 288, H914-H922.

Ng, TM (2004). Levosimendan, un nou inotrop sensibilizant la calciu pentru insuficienta cardiaca. Farmacoterapia, 24, 1366-1384.

Mebazaa, A., Nieminen, MS, Packer, M., şi colab. (2007). Levosimendan vs dobutamina pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată: studiul randomizat SURVIVE. JAMA, 297, 1883-1891.

Paolocci, N., Jackson, MI, Lopez, BE, et al. (2007). Farmacologia nitroxilului (HNO) şi potenţialul său terapeutic: nu doar faţa lui Janus a NO. Pharmacol Ther, 113, 442-458.

Paolocci, N., Katori, T., Champion, HC, et al. (2003). Efecte pozitive inotrope şi lusitropice ale HNO/NO- în inimile care suferă: independenţă de semnalizarea beta-adrenergică. Proc Natl Acad Sci USA, 100, 5537-5542.

Tocchetti, CG, Wang, W., Froehlich, JP, et al. (2007). Nitroxilul îmbunătăţeşte funcţia celulară a inimii prin îmbunătăţirea directă a ciclurilor Ca2+ ale reticulului sarcoplasmatic cardiac. Circ Res, 100, 96-104.

Lancel, S., Zhang, J., Evangelista, A., şi colab. (2009). Nitroxil activează SERCA în miocitele cardiace prin glutatiolarea cisteinei 674. Circ Res, 104, 720-723.

Froehlich, JP, Mahaney, JE, Keceli, G., et al. (2008). Fosfolamban tiolii joacă un rol central în activarea pompei de calciu a reticulului sarcoplasmatic al mușchiului cardiac de către nitroxil. Biochemistry, 47, 13150-13152.

Meisner, JS, McQueen, DM, Ishida, Y., et al. (1985). Efectele sincronizarii sistolei atriale asupra umplerii VS și închiderii valvei mitrale: studii pe computer și pe câini. Am J Physiol, 249, H604-H619.

Brecker, SJ, Xiao, HB, Sparrow, J., şi colab. (1992). Efectele stimularii cu două camere cu întârziere atrioventriculară scurtă în cardiomiopatia dilatativă. Lancet, 340, 1308-1312.

Prinzen, FW, Hunter, WC, Wyman, BT şi colab. (1999). Cartografierea tulpinii miocardice regionale şi a muncii în timpul stimularii ventriculare: studiu experimental folosind etichetarea imagistică prin rezonanţă magnetică. J Am Coll Cardiol, 33, 1735-1742.

Wyman, BT, Hunter, WC, Prinzen, FW şi colab. (1999). Cartografierea propagării activării mecanice în inima ritmată cu etichetare RMN. Am J Physiol, 276, H881-H891.

Curry, CC, Nelson, GS, Wyman, BT şi colab. (2000). Asincronie mecanică în cardiomiopatia dilatată cu întârziere a conducerii intraventriculare, aşa cum este prezentată de imagistica prin rezonanţă magnetică marcată 3-D. Circulaţie, 101, E2.

McVeigh, ER Prinzen, FW, Wyman, BT şi colab. (1998). Imagistica activării mecanice asincrone a inimii ritmate cu RMN marcat. Magn Reson Med, 39, 507-513.

Burkhoff, D., Oikawa, RY şi Sagawa, K. (1986). Influenţa locului de stimulare asupra contracţiei ventriculare stângi canine. Am J Physiol, 251, H428-H435.

Park, RC, Little, WC şi O'Rourke, RA (1985). Efectul modificării secvenţei de activare a ventriculului stâng asupra relaţiei presiune-volum sistolică a ventriculului stâng la câinii cu piept închis. Circ Res, 57, 706-717.

Liu, L., Tockman, B., Girouard, S., et al. (2002). Terapia de resincronizare ventriculară stângă într-un model canin de bloc de ramură stângă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282, H2238-H2244.

Baller, D., Wolpers, HG, Zipfel, J., şi colab. (1988). Comparaţia efectelor atriului drept, a apexului ventricular drept şi a stimularii secvenţiale atrioventriculare asupra consumului de oxigen miocardic şi eficienţei cardiace: o investigaţie de laborator. Pacing Clin Electrophysiol, 11, 394-403.

Owen, CH, Esposito, DJ, Davis, JW şi colab. (1998). Efectele stimularii ventriculare asupra geometriei ventriculare stângi, funcţiei, consumului de oxigen miocardic şi eficienţei contracţiei la câinii conştienţi. Pacing Clin Electrophysiol, 21, 1417-1429.

Prinzen, FW, Augustijn, CH, Arts, T., et al. (1990). Redistribuirea tulpinii fibrelor miocardice şi a fluxului sanguin prin activare asincronă. Am J Physiol, 259, H300-H308.

Fananapazir, L., Cannon, ROI, Tripodi, D., et al. (1992). Impactul stimularii permanente cu două camere la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă cu simptome refractare la terapia cu verapamil şi blocante p-adrenergice. Circulation, 85, 2149-2161.

Cannon, ROI, Tripodi, D., Dilsizian, V., et al. (1994). Rezultatele stimularii permanente cu două camere în cardiomiopatia hipertrofică neobstructivă simptomatică. Am J Cardiol, 73, 571-576.

Kass, DA, Chen, CH, Talbot, MW, şi colab. (1999). Stimularea ventriculară cu excitaţie prematură pentru tratamentul hipertrofiei hipertensive-cardiace cu obliterarea cavităţii (vezi comentarii). Circulation, 100, 807-812.

Maron, BJ, Nishimura, RA, McKenna, WJ şi colab. (1999). Evaluarea stimularii permanente cu două camere ca tratament pentru pacienţii simptomatici refractari la medicamente cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă. Un studiu randomizat, dublu-orb, încrucişat (M-PATHY). Circulation, 99, 2927-2933.

Nishimura, RA, Trusty, JM, Hayes, DL şi colab. (1997). Stimularea cu două camere pentru cardiomiopatia hipertrofică: un studiu randomizat, dublu-orb, încrucişat. J Am Coll Cardiol, 29, 435-441.

Blanc, JJ, Etienne, Y., Gilard, M., et al. (1997). Evaluarea diferitelor locuri de stimulare ventriculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă: rezultatele unui studiu hemodinamic acut. Circulation, 96, 3273-3277.

Leclercq, C., Cazeau, S., Le Breton, H., et al. (1998). Efectele hemodinamice acute ale stimularii DDD biventriculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. J Am Coll Cardiol, 32, 1825-1831.

Auricchio, A., Stellbrink, C., Block, M., şi colab. (1999). Efectul camerei de stimulare şi al întârzierii atrioventriculare asupra funcţiei sistolice acute a pacienţilor stimulaţi cu insuficienţă cardiacă congestivă. Grupul de studiu pentru terapii de stimulare a insuficienţei cardiace congestive. Grupul de cercetare de orientare a insuficienţei cardiace congestive. Circulation, 99, 2993-3001.

Nelson, GS, Curry, CW, Wyman, BT şi colab. (2000). Predictorii creşterii sistolice din preexcitaţia ventriculară stângă la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată şi întârziere a conducerii intraventriculare. Circulation, 101, 2703-2709.

Nelson, GS, Berger, RD, Fetics, BJ şi colab. (2000). Stimularea ventriculară stângă sau biventriculară îmbunătăţeşte funcţia cardiacă cu un cost energetic scăzut la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată şi bloc de ramură stângă. Circulation, 102, 3053-3059.

Vanderheyden, M., Mullens, W., Delrue, L., şi colab. (2008). Reglarea endomiocardică a exprimării genei adrenoreceptorului beta1 şi a rezervei contractile miocardice în urma terapiei de resincronizare cardiacă. J Card Fail, 14, 172-178.

Vanderheyden, M., Mullens, W., Delrue, L., şi colab. (2008). Expresia genei miocardice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cu respondenţi la terapia de resincronizare cardiacă faţă de cei care nu răspund. J Am Coll Cardiol, 51, 129-136.

Iyengar, S., Haas, G., Lamba, S., şi colab. (2007). Efectul terapiei de resincronizare cardiacă asupra expresiei genelor miocardice la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată nonischemică. J Card Fail, 13, 304-311.

Chakir, K., Daya, SK, Aiba, T., et al. (2009). Mecanisme de creştere a rezervei beta-adrenergice din terapia de resincronizare cardiacă. Circulation, 119, 1231-1240.

CAPITOLUL 14

Alterări ale funcţiei ventriculare: insuficienţă cardiacă diastolică

Michael R. Zile si Catalin F. Baicu

Aproximativ jumătate din toţi pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică au o fracţie de ejecţie a ventriculului stâng (HFPEF) normală sau aproape normală (adică „conservată").1-7 Deoarece anomalia dominantă prezentă la pacienţii cu HFPEF este funcţia diastolică anormală, acest sindrom clinic se numeşte „insuficienţă cardiacă diastolică" (DHF). Prin contrast, anomalia dominantă prezentă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi cu o fracţie de ejecţie redusă (HFREF) este funcţia sistolică anormală. Acest sindrom clinic se numeşte „insuficienţă cardiacă sistolica" (SHF). În contextul acestui capitol, vom folosi termenii SHF şi DHF dacă nu se specifică altfel.

Caracteristicile demografice prezente la pacienţii cu DHF diferă semnificativ de cei cu SHF. Pacienţii cu DHF sunt mai în vârstă, sunt mai des femei, mai des au boală cardiacă hipertensivă şi mai rar au cardiopatie ischemică decât pacienţii cu SHF.1-7 Ratele de morbiditate şi mortalitate atât în SHF, cât şi în DHF sunt extrem de ridicate; la pacienţii cu DHF rata de reinterne pentru insuficienţă cardiacă este de 50% în 6 luni, iar mortalitatea

anuală este de 10% până la 15%/an. (Discuţii detaliate despre epidemiologia DHF pot fi găsite în Capitolul 48).

În ultimii 30 de ani, o multitudine de studii clinice randomizate (RCT) la pacienţii cu SHF au demonstrat că o varietate de tratamente farmaceutice şi dispozitive au redus cu succes atât morbiditatea, cât şi mortalitatea la aceşti pacienţi. Din păcate, cele cinci RCT care au examinat un număr semnificativ de pacienţi cu DHF nu au reuşit să demonstreze eficacitatea oricărei strategii de management.8-12 (Discuţie detaliată despre tratamentul DHF poate fi găsită în capitolul 48).

Rezultatele neutre ale RCT în DHF au lăsat o nevoie enormă nesatisfăcută la cel puţin jumătate din toţi pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. De ce aceste RCT nu au reuşit să ofere o terapie eficientă? Un posibil motiv poate fi faptul că mecanismele vizate de terapii nu erau adecvate. Dacă mecanismele care stau la baza dezvoltării DHF diferă de cele care provoacă SHF, atunci este probabil că trebuie dezvoltate noi strategii de management care să vizeze mecanismele specifice pacienţilor cu DHF. Scopul acestui capitol este de a descrie modificările structurii şi funcţiei ventriculare stângi şi miocardice care apar la pacienţii cu DHF, să definească mecanismele care stau la baza acestor anomalii funcţionale şi să sugereze modul în care cunoaşterea acestor mecanisme poate duce la dezvoltarea unor tratamente noi şi eficiente pentru corectarea disfuncţiei diastolice şi scăderea morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu DHF.

DEFINIȚII

Diferenţierea disfuncţiei diastolice de insuficienţa cardiacă diastolică

*Insuficienţa cardiacă diastolică este un sindrom clinic caracterizat prin simptome şi semne de creştere a apei tisulare/organelor şi scăderea perfuziei tisulare/organelor. Au fost dezvoltate criterii standardizate de diagnosticare a insuficienţei cardiace, poate cele mai bine validate*

CH14

**TABELUL 14—1 Criterii de diagnostic pentru insuficienţa cardiacă congestivă diastolică**

**Criterii obligatorii**

Dovezi clinice de insuficienţă cardiacă stângă

criteriile Framingham* sau Boston

BNP cu plasmă și/sau radiografie toracică Test de efort cardiopulmonar

EF normal (>50%)

Excludeţi boala non-miocardică

**Dovezi de confirmare**

*Criterii Framingham: Trebuie să fie prezente două criterii majore sau unul major şi două criterii minore.

**FIGURA 14-1 Fracţia de ejecţie (FE) determinanţi ai categorizărilor insuficienţei cardiace. HPEF, insuficienta cardiaca cu EF conservat; HFREF, insuficienta cardiaca cu EF redus; SHF, insuficienta cardiaca sistolica; DHF, insuficienţă cardiacă diastolică. Dig—Conservat,9 Farmecul—Conservat,8 PEP-CHF,10, 11 seniori.12**

insuficienţă cu FE mai mică de 50% şi DHF definită ca insuficienţă cardiacă cu FE de 50%.

DIAGNOSTIC

Insuficienţă cardiacă cu o fracţiune de ejecţie conservată versus insuficienţă cardiacă diastolică

HFPEF este un sindrom clinic caracterizat prin simptome şi semne de insuficienţă cardiacă, o fracţie de ejecţie păstrată şi funcţie diastolică anormală. Termenul EF „conservat" se referă la EF care sunt normale sau foarte aproape de normal. EF „Normal" este o noţiune

oarecum controversată. FE medie pentru o populaţie adultă standard este de 60% până la 65%, cu o limită inferioară (2 abateri standard mai mici decât media) care se apropie de 50% până la 55%. În timp ce unii autori consideră că 50% pot fi anormale, o FE între 35% şi 50% este în mod clar anormală. FE mai mari de 35% sunt adesea denumite „conservate" în raport cu FE mai mici de 35%. Majoritatea autorilor rezervă termenul de „insuficienţă cardiacă diastolică" pentru pacienţii cu o FE de 50% şi dovezi clare de disfuncţie diastolică.

Utilizarea termenului HFPEF a devenit necesară pentru a descrie populaţiile cu insuficienţă cardiacă studiate în studii clinice randomizate recente în care au fost permise diferite limite inferioare pentru EF (între 35% şi 50%)8-12 (Figura 14-1). Accentul acestor studii a fost pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu o nevoie nesatisfăcută (adică cei fără tratament bazat pe dovezi pentru a scădea morbiditatea şi mortalitatea. Prin urmare, aceste studii au extins criteriile de includere pentru a include pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi cu FE mai mare de 35% sau mai mare de 40% sau mai mare de 45%, toţi fiind acum grupaţi în HFPEF. Aceste populaţii ar trebui să fie diferite de pacienţii cu insuficienţă cardiacă. pacienţii cu DHF). Datele din studii recente sugerează că epidemiologia, istoricul natural şi răspunsul la tratament la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi o FE între 35% şi 50% sunt diferite de pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi o FE de 50%.8-12 De fapt, este din ce în ce mai clar că pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi o FE între 35% şi 50% au, prin urmare, mai puţini sau 50% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă. ar putea fi mai rezonabil să grupaţi pacienţii cu FE 35% până la 50% în grupul HFREF şi să conceptualizaţi pacienţii cu ICC în două grupuri: SHF definit ca inimă

Societatea Europeană de Criterii de Diagnostic Cardiologie

Societatea Europeană de Cardiologie a publicat recent următoarele recomandări pentru criteriile de diagnosticare a DHF. Diagnosticul de DHF necesită îndeplinirea următoarelor condiţii: (1) semne şi simptome de insuficienţă cardiacă; (2) fracţia de ejecţie a VS normală sau uşor anormală; (3) volum normal VS; şi (4) dovezi de disfuncţie diastolică VS. FE normală sau uşor anormală este o FE mai mare de 50%, iar un indice de volum final diastolic normal al VS (LVEDVI) este un LVEDVI mai mic de 97 mL/m2. Dovezile diagnostice ale disfuncţiei diastolice ale VS pot fi obţinute invaziv (presiunea diastolică terminală a VS >16 mm Hg sau presiunea medie a capilarului pulmonar >12 mm Hg) sau neinvaziv prin Doppler (viteza de propagare, viteza fluxului transmisiv, viteza fluxului venei pulmonare) şi viteza Doppler tisular (viteza mitrală, mitrală sau mitrală). Printre cei mai obişnuiţi şi bine validaţi indici ai funcţiei diastolice anormale se numără raportul dintre viteza fluxului transmisiv diastolic precoce (E) şi viteza Doppler a ţesutului miocardic diastol precoce (E'). Raportul E/E' serveşte ca un indice bun al presiunii capilare pulmonare în pană (PCWPP), cu un E/E' mai mare de 15 indicând o PCWP mai mare de 20 mm Hg (vezi şi capitolul 36). Dacă raportul E/E' sugerează o disfuncţie diastolică a VS (E/E' 8-15), se recomandă investigaţii suplimentare neinvazive pentru diagnosticarea disfuncţiei diastolice a VS. Acestea pot consta din alte măsurători Doppler ale funcţiei diastolice, măsurători eco ale indicelui de masă VS sau indicelui de volum atrial stâng, dovezi electrocardiografice ale fibrilaţiei atriale sau niveluri plasmatice ale peptidelor natriuretice (BNP sau NT-proBNP).

Dacă nivelurile plasmatice ale peptidelor natriuretice sunt crescute, se recomandă dovezi suplimentare de confirmare a disfuncţiei VS diastolice.

Criteriile clinicii Lahey

Tabelul 14-1 prezintă un set pragmatic de criterii de diagnostic reprezentând o sinteză a tuturor ghidurilor existente.16 Pentru a stabili diagnosticul de DHF, trebuie să existe dovezi clinice clare de insuficienţă cardiacă. Aceasta include atât semnele, cât şi simptomele insuficienţei cardiace (de exemplu, criteriile Framingham sau Boston). Prezenţa insuficienţei cardiace clinice poate fi susţinută de niveluri crescute ale peptidei natriuretice din creier plasmatic sau de anomalii specifice ale radiografiei toracice. Limitarea efortului poate fi cuantificată prin efectuarea testului de efort cardiopulmonar. Pe lângă dovezile clinice certe de insuficienţă cardiacă, este necesară o fracţie de ejecţie normală. Se recomandă o valoare limită inferioară a EF mai mare de 50%. Dovezile care confirmă diagnosticul includ modificări structurale precum hipertrofia ventriculară stângă sau remodelarea concentrică. În plus, mărirea atriului stâng în absenţa fibrilaţiei atriale sau a bolii valvei mitrale sugerează o creştere a presiunii diastolice VS. În cele din urmă, se pot utiliza dovezi eco Doppler sau cateterism ale disfuncţiei diastolice. Oricare dintre aceste trei confirmă diagnosticul. Bolile non-miocardice, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică, trebuie excluse.

Peptide natriuretice (vezi şi capitolul 37)

O serie de studii au sugerat că peptida natriuretică a creierului (BNP sau NT-ProBNP) ar putea fi utilizată ca un marker seric al presiunii diastolice crescute, al funcţiei diastolice anormale, evidenţiată de un model anormal de umplere eco-Doppler şi prezenţa insuficienţei cardiace diastolice. presiunile venoase diastolice şi pulmonare şi nivelul BNP la pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică. Cu toate acestea, evoluţia în timp a modificării BNP nu este cunoscută definitiv de la episodul incident de insuficienţă cardiacă diastolică până la o condiţie de convalescenţă compensată. În plus, nu a fost stabilită cu fermitate o valoare limită discriminatorie clară, cu sensibilitate, specificitate şi acurateţe predictivă acceptabile. Cu toate acestea, BNP se poate dovedi a fi util ca marker seric care indică prezenţa disfuncţiei diastolice, a insuficienţei cardiace diastolice sau a ambelor. Cu toate acestea, peptida natriuretică cerebrală trebuie interpretată în contextele care provoacă fals-pozitiv şi fals-negativ. DHF poate fi absentă la pacienţii cu o creştere a peptidei natriuretice cerebrale în următoarele circumstanţe: vârstă înaintată, insuficienţă renală, fibrilaţie atrială, boală pulmonară cronică, embolie pulmonară şi HVS. Nivelurile BNP sunt adesea mai mari la femei decât la bărbaţi. DHF poate fi prezent la pacienţii cu o peptidă natriuretică cerebrală normală în următoarele circumstanţe: obezitate, după un tratament adecvat al DHF suficient pentru a normaliza presiunile de umplere diastolică. Studiile viitoare vor examina potenţialul de diagnostic al altor proteine plasmatice, peptide şi microARN.

MĂSURAREA FUNCŢIEI DIASTOLICE LA PACIENŢII CU DHF

Anormalitatea funcţională dominantă la pacienţii cu DHF este funcţia diastolică anormală. Aceste anomalii funcţionale sunt asociate şi pot fi legate cauzal de remodelarea structurală camerală, celulară şi extracelulară. De fapt, diferenţele de remodelare structurală şi funcţională au fost utilizate pentru a caracteriza pacienţii cu DHF faţă de cei cu SHF (Tabelul 14-2). Fiecare dintre aceste diferenţe este evidenţiată în acest capitol.

Măsurătorile funcţiei diastolice pot fi împărţite în cele care reflectă procesul de relaxare activă şi cele care reflectă rigiditatea pasivă. Această diviziune este în anumite privinţe arbitrară, deoarece structurile şi procesele care modifică relaxarea şi recul pot duce, de asemenea, la anomalii măsurabile ale rigidităţii. Cu toate acestea, această diviziune este pragmatică şi oferă o schelă necesară pe care să se dezvolte metode de măsurare. Măsurătorile care reflectă relaxarea activă şi rigiditatea pasivă pot fi făcute atât in vivo, folosind clinic

**Alterări ale funcţiei ventriculare: insuficienţă cardiacă diastolică**

metode aplicabile pentru a examina ventriculul stâng intact sau in vitro, folosind metode experimentale pentru a examina cardiomiocite izolate şi muşchi cardiaci izolaţi. Aceste măsurători in vitro sunt importante deoarece oferă metodele prin care mecanismele de bază de bază responsabile de modificarea funcţiei diastolice pot fi definite. În acest capitol vor fi discutate atât metodele in vivo, cât şi cele in vitro.

Cuantificarea in vivo a funcţiei diastolice a camerei ventriculului stâng

Relaxare

Diastola cuprinde perioada de timp în care miocardul îşi pierde capacitatea de a genera forţă şi de a se scurta şi apoi revine la forţa şi lungimea de repaus. Relaxarea are loc într-o serie de etape consumatoare de energie, începând cu eliberarea calciului din troponina C, detaşarea punţii încrucişate actină-miozină, fosforilarea fosfolambanului, reticulul sarcoplasmatic, sechestrarea calciului indusă de ATPază de calciu în reticulul sarcoplasmatic, extrudarea lentă a punţii de schimb de calciu indusă de sodiu/calciu, ritmul ciclului şi extinderea sarcomerului până la lungimea de repaus.23-27 Sursele adecvate de energie şi mecanismele de regenerare a acestora trebuie să fie prezente pentru ca acest proces să aibă loc într-un ritm şi o măsură suficientă.24-27 Rata şi măsura în care se produc aceste procese celulare determină

rata şi amploarea relaxării ventriculare active. La nivelul camerei, acest proces are ca rezultat scăderea presiunii VS la un volum constant (relaxare izovolumică), apoi umplerea camerei VS care are loc cu presiuni variabile VS (relaxare auxotonică). Măsurătorile făcute în timpul relaxării auxotonice sunt afectate atât de relaxarea activă, cât şi de rigiditatea pasivă.

Relaxare izovolumică

Relaxarea izovolumică poate fi cuantificată prin măsurarea presiunii VS utilizând un cateter micromanometru de înaltă fidelitate şi calcularea ratei instantanee de vârf a scăderii presiunii VS, vârful (-)dP/dt şi constanta de timp a scăderii presiunii VS izovolumice, t.28-30 Vârful (-)dP/dt este calculat ca prima derivată a presiunii LV. Reflectă un singur eveniment instantaneu care are loc foarte devreme în timpul scăderii presiunii VS. Această valoare nu reflectă doar modificări ale ratei de relaxare izovolumică, dar este şi afectată de modificări ale factorilor mecanici, cum ar fi preîncărcare, postîncărcare şi ritm cardiac. Constanta de timp de relaxare, t, reflectă cursul de timp al scăderii presiunii VS de la vârf (-)dP/dt la MVO. Tau este în general cuantificat folosind o metodă care presupune că presiunea scade într-un mod monoexponenţial. Deoarece presiunea VS este potrivită pentru dezintegrarea monoexponenţială, graficul logaritmului natural al presiunii VS în funcţie de timp în această perioadă formează o relaţie liniară (Figura 14-2). t este egal cu panta inversă a acestei relaţii liniare. Această relaţie poate fi exprimată matematic ca P = Poe-t/T, unde P este presiunea LV, e este baza logaritmului natural, t este timpul în milisecunde după vârful (-)dP/dt şi Po este presiunea în momentul vârfului (-)dP/dt. Când scăderea presiunii izovolumice este încetinită, t este prelungită şi valoarea numerică a t creşte. Această metodă de calcul a t face trei ipoteze: scăderea presiunii VS este monoexponenţială, presiunea în cavitatea VS este egală cu presiunea transmurală şi presiunea VS va scădea asimptotic la zero.29 metoda derivată şi utilizarea unei analize de regresie neliniară cu trei constante.30 Comparaţia acestor trei metode nu a demonstrat diferenţe semnificative în interpretarea efectelor unei stări patologice asupra măsurătorilor relaxării active.30 t, cum ar fi vârful (-)dP/dt, este influenţat de modificările condiţiilor de încărcare.31 Prin urmare, niciun indice de relaxare sau auxiliar (iso)volumic nu poate fi considerat Rata de relaxare „intrinsecă", cu excepţia cazului în care condiţiile de încărcare (şi alţi modulatori) sunt menţinute constante sau cel puţin specificate. O modalitate practică de a depăşi această limitare este examinarea indicilor de relaxare pe o gamă de sarcini (Figura 14-3). Postîncărcarea poate fi modificată acut folosind metode mecanice sau farmacologice. Relaxarea anormală este indicată de schimbarea poziţiei ratei de relaxare faţă de relaţia de postsarcină unde t este prelungit la orice stres sistolic echivalent.31 Prin urmare, indicii relaxării active trebuie măsuraţi în condiţii de încărcare echivalente sau cel puţin interpretaţi în lumina condiţiilor de încărcare diferite. O aplicare clinică practică a acestui concept a fost dovedită într-un studiu clinic recent în care o scădere a tensiunii arteriale indusă farmacologic a dus la o îmbunătăţire a ratei de relaxare.32

În timp ce relaxarea activă poate fi privită, în sensul cel mai strict, ca un eveniment „diastolic" precoce, momentul declanşării acestui proces depinde, cel puţin parţial, de evenimentele „sistolice", cum ar fi durata contracţiei.14 În schimb, timpul de debut al relaxării poate modifica evenimentele sistolice. Prin urmare, rata şi amploarea relaxării, pe lângă faptul că sunt dependente de încărcarea ventriculară, depind şi de durata sistolei, timpul de debut al relaxării şi timpul din timpul sistolei în care sarcina este modificată.14-31-33 Dacă debutul relaxării este întârziat, de exemplu, printr-o creştere a sarcinii la începutul sistolei, aceasta poate prelungi durata sistolei şi poate prelungi durata sistolei şi poate prelungi activitatea cardiacă în timpul relaxării. În schimb, dacă debutul relaxării are loc mai devreme, de exemplu, din cauza unei creşteri a sarcinii târziu în sistolă, aceasta

poate scurta durata sistolei şi poate prescurta relaxarea. Astfel, o interacţiune complexă între evenimentele considerate în mod tradiţional a avea loc în timpul „sistolei" poate afecta măsurarea şi interpretarea relaxării active.

Recul/Aspirare

Relaxarea normală a VS este rapidă şi face ca presiunile diastolice ale VS precoce să scadă spre zero şi să ajungă adesea la zero. Gradientul precoce al presiunii transmisibile care rezultă plus eliberarea de energie potenţială creată de contracţia sistolice creează aspiraţie sau recul care trage sângele din atriul stâng spre vârful ventriculului stâng. Această forţă normală de recul poate fi cuantificată din ecocardiografia color m-mod ca viteza de propagare a fluxului (Vp). La pacienţii cu DHF, recul este scăzut deoarece eliberarea energiei potenţiale stocate este supusă proprietăţilor pasive viscoelastice crescute ale inimii în DHF. Ca o consecinţă, Vp scade, presiunea atrială stângă creşte, iar sângele este împins mai degrabă decât tras în ventriculul stâng. În timp ce Vp este redusă şi la pacienţii cu SHF, mecanismele care stau la baza acestei anomalii sunt destul de diferite. În SHF, contracţia este redusă considerabil şi, prin urmare, există scăderi marcate ale energiei potenţiale stocate în timpul sistolei şi o scădere rezultată a forţei de recul disponibilă în timpul diastolei.

Relaxare auxotonică

Fazele de umplere auxotonică ale VS ale diastolei pot fi caracterizate utilizând tehnici Doppler-ecocardiografie, radionuclizi, conductanţă sau RMN. Deşi fiecare tehnică are avantaje şi dezavantaje, toate evaluează funcţia diastolică prin măsurarea indicilor tranzitorilor de volum în timpul umplerii ventriculare. Ecocardiogramele în modul M pot fi digitizate pentru a furniza date privind dimensiunea VS în funcţie de timp (dD/dt) sau grosimea peretelui VS în funcţie de timp (dH/dt). Vârful (+)dD/dt (creşterea dimensiunii) şi vârful (-)dH/dt (subţierea peretelui) pot fi utilizaţi ca indici ai unei rate de relaxare auxotonică timpurie. În plus, zona cavităţii LV din imaginile 2-D poate fi digitizată cadru cu cadru cu o frecvenţă de eşantionare suficientă pentru a examina zona cavităţii în funcţie de timp (dA/dt). Dacă se efectuează pe tot parcursul umplerii diastolice, pot fi cuantificate atât ratele de umplere precoce, cât şi cele tardive. Viteza fluxului de transmisie VS în timpul diastolei poate fi evaluată folosind ecocardiografia Doppler. Această tehnică oferă mijloacele de evaluare a distribuţiei temporale a umplerii VS, furnizează indici ai ratelor de umplere auxotonică şi furnizează indici indirecti ai conformităţii camerei VS. Viteza de umplere diastolică timpurie (undă E), viteza de umplere diastolică tardivă ca urmare a contracţiei atriale (undă A), raportul E/A, timpul de decelerare a undei E şi durata undei A pot fi utilizate pentru a evalua relaxarea auxotonică. Ventriculografia cu radionuclizi poate fi utilizată pentru a determina relaţii de timp faţă de activitate şi/sau timp faţă de volum din care pot fi derivaţi indici ai vitezei de umplere diastolică. Imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) poate fi utilizată pentru a măsura vitezele fluxului transmisiv din care pot fi derivaţi indici ai ratei de umplere diastolică. În plus, etichetarea RMN poate oferi

măsurători ale deformarii miocardice şi ale ratei de deformare, precum şi ale ratelor de răsucire şi derulare. De asemenea, progresele recente în metodele Doppler tisulare şi imagistica vitezei de deformare au oferit noi instrumente pentru evaluarea umplerii diastolice şi a presiunii de umplere diastolică. Imagistica Doppler tisular (TDI) se bazează pe măsurători ale lungimii şi vitezei regionale, care, atunci când sunt normalizate la lungimea iniţială, pot fi utilizate pentru a determina deformarea şi rata de deformare.

Totuşi, la fel ca toţi indicii de relaxare, toţi indicii auxotonici trebuie interpretaţi în lumina modificărilor simultane ale sarcinii, atât postîncărcare, cât şi sarcină de umplere (sarcină prezentă în timpul umplerii).14-35-30 De exemplu, modelul precis al vitezelor transmisibile diastolice precoce şi târzie va depinde de factorii care guvernează presiunile instantanee atriale şi ventriculare ale valvei ventriculare şi ventriculare înainte de deschiderea şi gradientul presiunii mitrale. (sarcina de umplere). Prin urmare, nu este surprinzător faptul că intervenţiile sau condiţiile patologice care cresc presiunea atrială stângă cresc vitezele timpurii ale fluxului de transmisie, în timp ce intervenţiile care reduc presiunea atrială stângă reduc şi vitezele de umplere timpurie. Pentru a interpreta corect modificările vitezelor de curgere de transmisie, trebuie luate în considerare modificările concomitente ale sarcinii de umplere. Aceste consideraţii pot fi acum furnizate de Doppler tisular şi Doppler venos pulmonar şi viteze în modul m color folosind schema prezentată în Figura 14-0.37.

Rigiditate

Pe lângă relaxarea activă, proprietăţile viscoelastice pasive contribuie la procesul care readuce miocardul la forţa şi lungimea sa de repaus. Aceste proprietăţi vâscoelastice pasive depind atât de structurile intracelulare, cât şi de cele extracelulare (vezi secţiunea „Mecanisme"). Modificările în rigiditatea camerei ventriculare pot fi evaluate prin examinare

| Aspiraţia diastolică afectată în DHF şi SHF [

Relaxare: Rapid

Presiune timpurie VS: Scăzută LAP: Normal

Propagarea curgerii: Rapidă

Relaxare: Lentă

Presiune timpurie VS: t LAPs: tt

Propagarea debitului: Lentă

Relaxare: Lentă

Presiune timpurie VS: +

TUR: H

Curgerea LV formează vârtejuri Propagarea debitului: Lentă

**FIGURA 14-4 Schemă şi exemple de viteză de propagare în modul M color care demonstrează modificări ale aspiraţiei diastolice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolice (SHF) versus insuficienţă cardiacă diastolică (DHF). LV, ventricular stâng; DP, presiunea diastolică; LAP, presiunea atrială stângă. relaţia presiune şi volum în timpul diastolei. Rigiditatea camerei este determinată atât de rigiditatea miocardului constitutiv şi a masei VS, cât şi de raportul masă/volum VS. Modificările rigidităţii miocardice pot fi evaluate prin examinarea relaţiilor de stres miocardic, deformare şi rata de deformare în timpul diastolei.**

Rigiditatea camerei

Rigiditatea camerei poate fi cuantificată prin examinarea relaţiei dintre presiunea VS diastolică şi volum. Presiunea diastolică VS poate fi modificată fie printr-o modificare dependentă de volum a rigidităţii operaţionale instantanee, fie printr-o modificare independentă de volum a rigidităţii totale a camerei (Figura 14-7). Rigiditatea operaţională instantanee în orice punct de-a lungul unei curbe date presiune-volum este egală cu panta unei tangente trasate la curba în acel punct (dP/dV) (vezi Figura 14-7). Rigiditatea operaţională se modifică pe parcursul umplerii, iar rigiditatea este mai mică la volume mai mici şi mai mare la volume mai mari (vezi Figura 14-7 de la punctul a la punctul b, modificarea presiunii diastolice şi rigiditatea dependentă de volum). Obţinerea datelor suficiente pentru a caracteriza întreaga curbă presiunii diastolice VS versus volum poate fi dificilă folosind metodele disponibile în prezent. Cel puţin, se poate determina un indice de rigiditate operaţională finală diastolică prin examinarea raportului dintre presiunea finală diastolică (EDP) şi volumul telediastolic (EDV). În anumite circumstanţe, rigiditatea operaţională finală diastolică poate reflecta rigiditatea generală a camerei. De exemplu, dacă EDP este crescută cu o EDV normală, rigiditatea operaţională finală diastolică (şi probabilă rigiditatea generală a camerei) este crescută (Figurile 14-7 şi 14-8, aşa cum se observă în DHF). Dacă EdP este normală şi EDV este crescută, rigiditatea operaţională finală diastolică (şi probabilă rigiditatea generală a camerei) este scăzută (vezi figurile 14-7 şi 14-8, aşa cum se observă în SHF). Dacă EDP este crescut şi EDV este, de asemenea, crescut, rigiditatea poate fi normală, crescută sau scăzută. În aceasta mai târziu

condiţie, măsurarea întregii relaţii presiune-volum devine esenţială în determinarea rigidităţii generale a camerei. Forma şi poziţia întregii relaţii presiune-volum pot fi utilizate pentru a calcula o constantă generală a rigidităţii camerei (vezi Figura 14-7). Deoarece relaţia presiunii diastolice-volum este curbilinie şi în general exponenţială, relaţia dintre dP/dV şi presiune este liniară, panta (Kc) se numeşte „modul de rigiditate a camerei" (sau „constantă de rigiditate a camerei") şi poate fi utilizată ca o singură valoare numerică pentru a cuantifica rigiditatea totală a camerei. Kc poate fi reprezentat matematic folosind o ecuaţie monoexponenţială: P = P0 eKcV, unde P este presiunea LV, V este volumul LV, P0 este presiunea VS la volumul de echilibru şi Kc este constanta de rigiditate a camerei. Când

rigiditatea generală a camerei este crescută, curba presiune-volum se deplasează spre stânga, panta relației dP/dV față de presiune devine mai abruptă și Kc crește (modificare independentă de volum a presiunii și rigidității diastolice). rigiditate. La pacienții cu DHF, o serie de studii recente au arătat că atât rigiditatea generală a camerei diastolice, cât și rigiditatea operativă finală diastolică sunt semnificativ crescute în comparație cu subiecții normali de control.

Relațiile presiunea diastolică versus volum (și stresul vs. efort, descrise mai târziu) pot fi derivate dintr-un singur ciclu cardiac sau din mai multe cicluri cardiace. Folosind un singur ciclu cardiac, trebuie să se obțină coordonatele presiunii versus volum în timpul unei singure diastole - de la deschiderea valvei mitrale până la închiderea valvei mitrale. Folosind mai multe cicluri cardiace, valorile diastolice terminale sunt obținute din ciclurile cardiace în care volumul sau presiunea diastolică finală sunt modificate prin mijloace farmacologice sau mecanice. Pentru a compara cu acuratețe indicii de rigiditate a camerei între stările patologice, acești indici trebuie să fie derivați din date care împărtășesc intervale comune de presiune. Mai exact, intervalul de presiune peste care se calculează rigiditatea trebuie să fie similar în fiecare ventricul stâng.

O multitudine de studii recente au arătat definitiv că rigiditatea camerei VS este crescută la pacienții cu DHF.38-43 La pacienții cu DHF, presiunile diastolice VS sunt crescute la volumele diastolice normale ale VS, curbele presiune-volum diastolică sunt deplasate în sus și spre stânga, iar constantele rigidității camerei sunt crescute (Figura 9). Prin comparație, s-a demonstrat că pacienții cu SHF au curbe de volum ale presiunii diastolice VS care sunt deplasate în jos și la dreapta cu constante scăzute de rigiditate a camerei.

Rigiditatea miocardică

Mușchiul cardiac se comportă ca un material vâscoelastic, dezvoltând o forță de rezistență (stres, e) pe măsură ce lungimea miocardului este crescută (deformare, e) prin umplerea ventriculară. Încordarea este deformarea (lungimea crescută) a mușchiului produsă de aplicarea unei forțe (stresul crescut). Deformarea (e) este în general exprimată ca modificarea procentuală a lungimii (L) față de lungimea netensionată. Folosind deformarea lagrangiană, lungimea netensionată (L0) este egală cu lungimea de echilibru (adică lungimea mușchiului atunci când nu este supus forțelor externe). Rigiditatea miocardică poate fi cuantificată prin examinarea relației dintre stresul miocardic și efortul în timpul diastolei (vezi Figura 14-7). La orice deformare dată, rigiditatea miocardică este egală cu panta (do/de) a unei tangente trase la relația stres-deformare la acea deformare. Deoarece relația stres-deformare este curbilinie și exponențială, relația dintre do/de și stres

i DISFUNCTIE DIASTOLICA .

**FIGURA 14-6 Desen schematic al presiunilor ventricularului stâng (LV) şi atriului stâng (LA) în timpul diastolei, vitezei de intrare Doppler transmisiei VS, vitezei Doppler a venei pulmonare şi vitezei Doppler a ţesutului. IVRT, timp izovolumic de relaxare; dec. timp, e timp de decelerare a undei; E, viteza de umplere timpurie a VS; A, viteza de umplere a VS contribuită de contracţia atrială; PV, viteza venei pulmonare sistolice; PVd, viteza venei pulmonare diastolice; PVa, viteza venei pulmonare rezultată din contracţia atrială; S', viteza miocardului în timpul sistolei; E>, viteza miocardului în timpul umplerii precoce; A'., viteza miocardului în timpul umplerii produsă de contracţia atrială.**

CH14

0) (/)

0)

0) CO

0)

.2

.2

"merge

Un volum diastolic

**FIGURA 14-7 Desen schematic al relaţiei presiunii diastolice VS versus volum care arată metodele utilizate pentru cuantificarea rigidităţii camerei; Kc este constanta de rigiditate a camerei (A şi B). Desen schematic al relaţiei stresului diastolic miocardic versus deformare care arată metodele utilizate pentru cuantificarea rigidităţii miocardice; Km este constanta rigidităţii miocardice (C şi D).**

SISTOL NORMAL DIASTOLIC

**FIGURA 14-8 Scheme bucle presiune-volum care contrastează insuficienţa cardiacă diastolică (C) cu insuficienţa cardiacă sistolica (A) şi normală (B). Liniile întrerupte reprezintă elastanţa terminal-sistolică. Liniile punctate reprezintă rigiditatea diastolică (sau distensibilitatea).**

**FIGURA 14-9 Datele privind presiunea diastolică versus volum de la subiecţii normali de control, pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică (SHF) şi insuficienţă cardiacă diastolică (DHF). Rigiditatea camerei VS a fost crescută la DHF şi a scăzut la pacienţii cu SHF.**

este liniară şi panta acestei relaţii, Km, este modulul rigidităţii miocardice (sau constantă a rigidităţii miocardice). Când rigiditatea miocardică este crescută, relaţia stres-deformare se deplasează spre stânga, astfel încât pentru orice modificare dată a lungimii miocardice (deformare), există o creştere mai mare a forţei (stresul peretelui) care se dezvoltă pentru a rezista acestei deformari. În plus, panta relaţiei do/de versus stres devine mai abruptă şi Km creşte atunci când rigiditatea miocardică este crescută. Km poate fi reprezentat matematic folosind o ecuaţie monoexponenţială: o = o0 (eKmE), o = efortul peretelui VS, e = deformarea, 00 este solicitarea la deformare zero şi Km este constanta rigidităţii elastice.30-31 Comparaţia rigidităţii miocardice folosind

aceste metode sunt adecvate numai atunci când calculele sunt făcute pe domenii comune ale tensiunii peretelui LV.

Cuantificarea in vitro a funcţiei diastolice

Relaxare

Procesul de relaxare poate fi măsurat in vitro în ţesut muscular izolat sau cardiomiocite izolate. Declinul forţei izometrice şi ratele de alungire izotonică pot fi măsurate într-un muşchi izolat. În contrast, doar rata de alungire izotonică poate fi evaluată într-un cardiomiocit izolat.52'50 Cu toate acestea, trebuie remarcat că aceşti indici in vitro de relaxare activă, ca şi indicii in vivo, trebuie interpretaţi în lumina modificărilor simultane ale sarcinii. De exemplu, rata de alungire izotonică a cardiomiocitelor poate fi scăzută prin două mecanisme posibile: (1) o scădere a forţei de restabilire sau (2) inactivare anormală a miocardului (Figura 14-10). Forţele de restabilire sunt create în timpul contracţiei când energia potenţială este stocată prin deformare în structurile celulare. Această energie potenţială se transformă în energie cinetică în timpul diastolei şi acţionează pentru a restabili cardiomiocitul în repaus sau în lungime. Modificările inactivarii miocardice modifică rata de alungire independent de modificările concomitente ale forţei de restabilire. Studiile au arătat că examinarea relaţiei dintre viteza de relaxare şi gradul de scurtare (vezi Figura 14-10) oferă o metodă analitică pentru a face distincţia între aceşti doi factori.54-50

Dacă un anumit proces patologic determină modificarea vitezei de relaxare de-a lungul unei relaţii comune între viteza de relaxare şi gradul de scurtare (vezi panoul A, Figura 14-10, de la punctul A la punctul B), aceasta indică faptul că aceste modificări au fost cauzate de modificări ale forţelor de restabilire care au apărut concomitent cu modificări ale funcţiei sistolice. În schimb, dacă un proces patologic determină modificarea vitezei de relaxare de-a lungul unei relaţii distinct diferite (vezi panoul A, Figura 14-8, de la punctul A la punctul C), acest lucru ar indica că au existat modificări ale ratei de inactivare a miocardului. Două intervenţii (hipotermie şi izoproterenol) cunoscute că produc modificări primare în inactivarea miocardică au fost examinate în cardiomiocite normale54-50 (vezi Figura 14-8, panoul B). În timpul hipotermiei, panta relaţiei dintre viteza de relaxare şi gradul de scurtare a scăzut astfel încât, pentru orice grad de scurtare dat, viteza de relaxare a fost mai

mică la 30°C decât la 37°C. măsura în care relaţia este sensibilă şi dependentă de modificările ratei de inactivare a miocardului. Această metodă analitică poate fi aplicată preparatelor izolate de cardiomiocite şi muşchi.

Rigiditate vâscoelastică

Un număr de modele mecanice şi de bioinginerie şi modele experimentale au fost utilizate pentru a descrie proprietăţile viscoelastice ale materialului constitutiv ale ţesutului miocardic şi ale cardiomiocitelor.57-59 O astfel de metodă, aplicabilă atât muşchiului cardiac izolat, cât şi cardiomiocitelor constă dintr-un model cu două elemente compus dintr-un arc neliniar în paralel cu un amortizor vâscos neliniar. Din punct de vedere conceptual, arcul elastic pasiv constă din structuri sau procese care rezistă la deformare într-o manieră independentă de timp (adică rezistă la deformare în aceeaşi măsură, indiferent de viteza de deformare). Amortizorul vâscos constă din structuri sau procese care rezistă la întindere într-o manieră dependentă de timp (adică rezistă la deformare într-o măsură mai mare atunci când viteza de deformare este crescută). Deşi acest tip de analiză este dificil de efectuat in vivo, se poate face şi in vitro. Există o serie de motive importante pentru a examina rigiditatea elastică şi amortizarea vâscoasă, separat şi independent. Acest tip de analiză poate oferi indicii despre ce mecanism specific celular sau extracelular este modificat de o anumită stare patologică şi care mecanism specific duce la modificări ale funcţiei diastolice.

Pentru a calcula rigiditatea elastică (|3) şi constantele de amortizare vâscoasă (q), măsurătorile tensiunii musculare sau cardiomiocitelor, deformarii şi vitezei de deformare sunt obţinute folosind întinderi cu viteză variabilă uniaxiale (Figura 14-11). Aceste date pot fi potrivite printr-o ecuaţie constitutivă pentru un biomaterial compozit vâscoelastic neliniar, unde o(ee') = (Ael'lE + B) + (C - DenE'), iar A, B, C şi D sunt constante de ajustare a curbei. Constanta de rigiditate elastică este evaluată utilizând cea mai lentă întindere uniaxială. În aceste condiţii, viteza de deformare se aproximează la zero, a doua porţiune a ecuaţiei ecuaţiei (C - DenE') devine constantă, tensiunea devine o funcţie numai a deformarii şi |3 poate fi determinat. Când rigiditatea elastică este crescută, relaţia o versus e se deplasează în sus şi la stânga şi |3 creşte (vezi Figura 14-11). The

Constanta de amortizare vâscoasă este evaluată utilizând toate cele patru întinderi de viteză variabilă uniaxiale. Din aceste întinderi, relaţia dintre stres şi rata de deformare este definită la deformare constantă. La orice deformare constantă selectată, relaţia dintre stres şi rata de deformare este curbilinie. În aceste condiţii experimentale, deformarea este constantă, prima porţiune a ecuaţiei (Ae?E + B) devine constantă, iar stresul devine o funcţie numai a vitezei de deformare. Prin urmare, datele de tensiune versus rata de deformare pot fi potrivite ecuaţiei şi q determinat. Când amortizarea vâscoasă este crescută, relaţia o versus e' se schimbă în sus şi q creşte (vezi Figura 14-9).

Studii recente au fost efectuate la pacienţi cu DHF la care cardiomiocitele au fost izolate din biopsiile miocardice şi s-au măsurat proprietăţile de rigiditate a cardiomiocitelor. Aceste studii au arătat că rigiditatea miocardică şi cardiomiocitele sunt crescute la pacienţii cu DHF.47-51

MĂSURAREA PROPRIETĂŢILOR SISTOLICE LA PACIENŢII CU DHF

Există un consens în curs de dezvoltare că cele mai importante anomalii funcţionale la pacienţii cu DHF sunt anomaliile dominante ale funcţiei diastolice. Cu toate acestea, au fost ridicate întrebări cu privire la anomaliile concomitente ale funcţiei sistolice şi rigiditatea arterială. Pentru a determina dacă şi în ce măsură pacienţii cu DHF au anomalii în proprietăţile sistolice ale ventriculului stâng, au fost examinaţi indici independenţi de încărcare şi remodelare într-un studiu al lui Baicu şi colab. Au fost propuşi mulţi astfel de indici, dar nu există un indice unic, aplicabil universal, al proprietăţilor sistolice, care să fie independent de sarcină şi remodelare (vezi şi capitolul 13).00-01 S-a emis ipoteza că, dacă sunt măsuraţi mai mulţi indici şi dacă rezultatele sunt în general acord şi analizate în ansamblu, ar trebui să fie posibil să se determine dacă pacienţii cu DHF au proprietăţi semnificative ale sistoliculei ventriculare stângi. În consecinţă, o evaluare completă a comportamentului contractil al ventriculului a necesitat măsurarea indicilor combinaţi care reflectă performanţa sistolica, funcţia şi contractilitatea VS şi funcţia globală şi regională au fost examinate într-un grup de pacienţi cu DHF.00

*Performanţa ventriculară este un termen folosit pentru a descrie capacitatea de pompare a ventriculului stâng. Performanţa ventriculului ca pompă poate fi evaluată prin măsurarea presiunii dezvoltate de ventricul, a volumului de impuls ejectat de ventricul sau, de preferinţă, a activităţii de impuls generat de ventricul. Lucrarea accidentului vascular cerebral poate fi determinată invaziv în laboratorul de cateterism sau estimată neinvaziv cu ajutorul volumului stroke măsurat ecocardiografic înmulţit cu presiunea arterială medie. O limitare a metodei neinvazive este că presiunea totală (de exemplu, presiunea sistolica de vârf) mai degrabă decât presiunea dezvoltată (adică, presiunea sistolica VS minus presiunea diastolică) este adesea utilizată; aceasta are ca rezultat o supraestimare a muncii efectuate de ventricul. Astfel, lucrul vascular cerebral calculat ca produs al presiunii dezvoltate şi al volumului vascular cerebral creditează ventriculul pentru presiunea şi munca de scurtare într-un singur indice integrat. Până în prezent, studiile au arătat că pacienţii cu*

DHF au o activitate normală de accident vascular cerebral în comparaţie cu subiecţii normali de control (Figura 14-12).00

O curbă clasică a funcţiei ventriculare poate fi construită prin reprezentarea coordonatelor de performanţă (de exemplu, munca vasculară cerebrală) în raport cu un indice de preîncărcare (de exemplu, presiunea finală diastolică sau volumul). Când contractilitatea este crescută, relaţia de lucru a cursei versus preîncărcare este deplasată în sus, iar când contractilitatea este scăzută, relaţia este deplasată în jos. O familie de astfel de curbe ale funcţiei ventriculare creditează ventriculul pentru dezvoltarea presiunii şi ejecţie şi, mai important, încorporează sarcina şi contractilitatea. Astfel, graficele de lucru cu AVC în

funcţie de preîncărcare permit construirea unei curbe a funcţiei ventriculare Frank-Starling sau a unei relaţii de lucru cu AVC recrutabil de preîncărcare.00 Până în prezent, studiile au arătat că pacienţii cu DHF au o muncă normală de AVC versus preîncărcare şi preîncărcare normală de lucru cu AVC recrutabil în comparaţie cu subiecţii normali de control (vezi Figura 14-12).

Termenul de contractilitate ventriculară se referă la starea contractilă sau inotropă a întregului ventricul. Indicii de contractilitate ventriculară au fost împărţiţi în mod convenţional în indici de fază izovolumică (de exemplu, dP/dt pozitiv de vârf), indici de fază de ejecţie (de exemplu, stresul peretelui sistolic versus scurtarea endocardică) şi indici determinaţi la sfârşitul ejecţiei (de exemplu, elastanţa finală sistolică). Conceptul de contractilitate ventriculară este similar cu cel de contractilitate miocardică, dar toţi indicii de contractilitate ventriculară sunt indisolubil legaţi şi influenţaţi de condiţiile de încărcare şi remodelarea ventriculară. Numai dacă condiţiile de încărcare şi remodelarea ventriculară sunt luate în considerare sau încorporate în analiză, aceşti parametri de „funcţie" pot reflecta modificări ale „contractilităţii" ventriculare. De exemplu, vârful dP/dt pozitiv poate fi modificat printr-o modificare acută a preîncărcării, dar influenţa modificărilor geometrice cronice şi a remodelării asupra dP/dt nu este bine definită. În schimb, elasticitatea sistolică nu este afectată de modificările acute ale preîncărcării (este determinată de modificarea sarcinii); cu toate acestea, elasticitatea sistolică este afectată de modificările cronice ale volumului şi masei VS. Din acest motiv, indicii de elasticitate terminal-sistolice ar trebui normalizaţi pentru raportul masă/volum VS. Până în prezent, studiile au arătat că pacienţii cu DHF au dP/dt normal, scurtarea fracţională endocardică versus relaţia de stres sistolic mediu şi elasticitate final-sistolică corectată masa/volum normal în comparaţie cu subiecţii de control normali (vezi Figura 14-12).00

În rezumat, fiecare indice al performanţei sistolice, funcţiei şi contractilităţii VS examinat până în prezent a fost normal la pacienţii cu DHF în comparaţie cu martorii normali.

Unele studii au arătat că rigiditatea arterială estimată ca Ea este crescută la pacienţii cu DHF comparativ cu martorii; cu toate acestea, indicele de cuplare arterial-ventricular, raportul Ea/Ees, nu a fost diferit la pacienţii cu DHF decât la martori. În plus, atunci când pacienţii cu HVS indusă de hipertensiune, dar fără DHF au fost comparaţi cu pacienţii cu HVS şi DHF hipertensivi, nu au existat diferenţe în rigiditatea arterială.00-42

Pacienţii cu DHF pot avea unele anomalii detectabile ale proprietăţilor sistolice VS, în ciuda prezenţei unei fracţii de ejecţie normale.02-08 S-a sugerat că acestea

**224 anomalii ale proprietăţilor sistolice VS constituie un mecanism fiziopatologic important pentru apariţia insuficienţei cardiace I la aceşti pacienţi. Această noţiune se bazează pe studii care au examinat amploarea şi viteza scurtării axului lung al VS, viteza sistolică inelară mitrală, deformarea miocardică şi rata de deformare. Cu toate acestea, este probabil ca aceste măsurători, precum CH14 toţi indicii funcţiei sistolice**

**VS, să fie afectaţi de modificări ale condiţiilor de încărcare şi geometrie VS şi modificări ale contractilităţii. În plus, este posibil, dacă nu probabil, ca unii dintre aceşti indici ai funcţiei sistolice VS să reflecte modificări ale remodelării ventriculare independente de modificările contractilităţii69-71. Prin urmare, concluzionăm că anomalia funcţională dominantă la pacienţii cu DHF este funcţia diastolică anormală. Aceste modificări ale funcţiei diastolice împreună cu modificările concomitente ale ventriculului stâng, ale cardiomiocitelor şi ale structurii matricei extracelulare (vezi discuţia ulterioară) formează substratul din care pacienţii dezvoltă DHF.**

MODIFICĂRI STRUCTURALE LA PACIENŢI

CU DHF

Inimile pacienţilor cu insuficienţă cardiacă sistolică diferă dramatic de cele ale pacienţilor cu insuficienţă cardiacă diastolică în ceea ce priveşte atât caracteristicile anatomice macroscopice, cât şi cele microscopice (Figurile 14-13 şi 14-14). Aceste diferenţe anatomice tind să paralele cu diferenţele fiziologice şi funcţionale ale insuficienţei cardiace sistolice şi diastolice72-78 (vezi Tabelul 14-2). Pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică prezintă, în general, un model concentric de remodelare a VS şi proces hipertrofic care se caracterizează printr-un volum final diastolic normal sau aproape normal, grosime crescută a peretelui şi raport mare dintre masă şi volum, cu un raport mare dintre grosimea peretelui şi raza camerei. În schimb, pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică prezintă un model de remodelare excentrică cu o creştere a volumului diastolic final, o creştere mică a grosimii peretelui şi o scădere substanţială a raportului dintre masă şi volum şi grosime şi rază. Diferenţele dramatice menţionate mai sus în morfologia şi geometria organelor sunt paralele cu diferenţele anatomice la nivel microscopic. După cum se arată în Figura 14-14, în insuficienţa cardiacă diastolică, cardiomiocitul prezintă un diametru crescut şi există o creştere a cantităţii de colagen cu o creştere corespunzătoare a lăţimii şi continuităţii componentelor fibrilare ale matricei extracelulare.72-78 În schimb, în insuficienţa cardiacă sistolică, cardiomiocitele sunt alungite şi sunt degradate şi fibrilare. colagen.72-78

MECANISME CE PROVOCĂ DISFUNCŢIE DIASTOLĂ

Din punct de vedere conceptual, mecanismele care provoacă anomalii ale funcţiei diastolice care duc la dezvoltarea insuficienţei cardiace diastolice pot fi împărţite în factori intrinseci miocardului însuşi (miocardic) şi factori extrinseci miocardului (extramiocardic) (Caseta 14-1). Factorii miocardici pot fi împărţiţi în structuri şi procese în interiorul celulei musculare cardiace (cardiomiocitul), în cadrul matricei extracelulare (ECM) care înconjoară celula musculară cardiacă şi cei care activează producţia autocrină sau paracrină de neurohormoni.

Anomaliile funcţiei diastolice pot fi cauzate de modificări ale mecanismelor extramiocardice, cum ar fi modificări acute în (1) condiţiile de încărcare hemodinamică, inclusiv o creştere a postsarcinii cauzată de hipertensiune arterială şi (2) eterogenitate, fie asincronie, fie asinergie, cauzată de boala coronariană. În plus, modificările cronice ale

acestor factori extramiocardici pot duce la modificări ale factorilor miocardici discutaţi în continuare.

Cardiomiocit

Homeostazia calciului (vezi şi capitolul 3)

Disfuncţia diastolică poate fi cauzată de mecanisme care sunt intrinseci celulelor musculare cardiace în sine. Acestea includ modificări ale homeostaziei calciului cauzate de (1) anomalii ale canalelor sarcolemale responsabile de extrudarea pe termen scurt şi lung a calciului din citosol, cum ar fi schimbătorul de calciu de sodiu şi pompa de calciu; (2) recaptarea anormală a calciului din reticulul sarcoplasmatic (SR Ca++) cauzată de o scădere a ATPazei SR Ca++; şi (3) modificări ale stării de fosforilare a proteinelor care modifică funcţia SR Ca++ ATPazei, cum ar fi fosfolamban, calmodulină şi calsequestrin (Figura 14-15). Modificările în oricare dintre aceste procese pot duce la creşterea concentraţiei de calciu citosol diastolic, prelungirea tranzitoriului de calciu şi scăderea diastolică întârziată şi încetinită a concentraţiei de calciu citosolic (vezi Figura 14-15). S-a demonstrat că aceste modificări apar în bolile cardiace şi provoacă anomalii atât în relaxarea activă, cât şi în rigiditatea pasivă.23 Studiile asupra miocardului patologic, cum ar fi hipertrofia de supraîncărcare a presiunii sau cardiomiopatia dilatată, au arătat că modificările homeostaziei calciului pot încetini rata de relaxare a miocardului şi a cardiomiocitelor şi pot creşte rigiditatea vâscoelastică a reziduală57. Ciclul încrucişat al actinei miozinei diastolice şi activarea diastolică persistentă care poate rezista la declinul şi prelungirea forţei.

Miofilamente (vezi şi capitolul 3)

Proteinele contractile miofilamentare constau din miozină cu filament gros şi proteine actină din filament subţire. Legat de actină sunt un complex de proteine reglatoare, care includ tropomiozina şi troponina-T, C şi I. În timpul relaxării, hidroliza ATP este necesară pentru detaşarea miozinei de actină, disocierea calciului de Tn-C şi sechestrarea activă a calciului de către reticulul sarcoplasmatic (Figura 14-16). Modificarea oricăruia dintre aceste etape, proteinele miofilamentului implicate în aceste etape sau ATPaza care le catalizează pot altera funcţia diastolică.23-27 În starea relaxată, în absenţa calciului, miozina nu se poate lega de actină deoarece locul de legare este ocupat de troponina-I. În timpul contracţiei, când calciul şi ATP devin disponibile, calciul este legat de Tn-C, are loc o schimbare conformaţională a acestui complex proteic, Tn-I se disociază de actină, tropomiozina se deplasează spre mijlocul filamentului de actină şi miozina se poate lega de actină. Miozin ATPaza catalizează hidroliza ATP, provocând o schimbare conformaţională a punţii transversale şi contracţie a actinei miozinei. În timpul relaxării, este necesară hidroliza suplimentară a ATP pentru detaşarea miozinei de actină, disocierea calciului de Tn-C şi sechestrarea activă a calciului de către reticulul sarcoplasmatic. Modificarea oricăruia dintre aceşti paşi sau a proteinelor implicate poate altera funcţia diastolică.

Energetică (vezi şi capitolul 7)

Relaxarea este un proces consumator de energie. Factorii energetici necesari pentru menţinerea funcţiei diastolice normale includ cerinţa ca concentraţia produşilor hidrolizei ATP (adenozin difosfat, ADP şi fosfat anorganic, Pi) să rămână scăzută şi să producă raportul ADP/ATP relativ corespunzător.24-27 Disfuncţia diastolică va apărea dacă concentraţia absolută de ADP sau Pi creşte sau dacă raportul relativ ADP/ATP creşte. Anomaliile acestor factori energetici pot fi cauzate de o capacitate limitată de a recicla ADP la ATP din cauza scăderii fosfocreatinei (PCr). Aceste tipuri de anomalii energetice au fost găsite în condiţii patologice clinice de suprasolicitare de presiune şi ischemie/reperfuzie în care funcţia diastolică este clar anormală.24-27.

Insuficienţă cardiacă
sistolică

Normal

Insuficienţă cardiacă diastolică

**Alterări ale funcţiei ventriculare: insuficienţă cardiacă diastolică**

**FIGURA 14-13 Exemple de autopsie şi imagini ecocardiografice în secţiune transversală cu axa scurtă a VS la subiecţii normali de control, pacienţi cu insuficienţă cardiacă sistolica (SHF) şi insuficienţă cardiacă diastolică (DHF). Pacienţii cu SHF se caracterizează prin remodelare excentrică cu volum crescut al VS, masă VS crescută şi un raport masă/volum scăzut. Pacienţii cu DHF se caracterizează prin remodelare concentrică cu masă VS crescută, nicio modificare a volumului VS şi un raport masă/volum crescut.**

**FIGURA 14-14 Exemple de modificări ale cardiomiocitelor şi ale matricei extracelulare (ECM) în insuficienţa cardiacă sistolică (SHF) şi insuficienţa cardiacă diastolică (DHF) comparativ cu normal. DHF are un diametru crescut al cardiomiocitelor, o modificare mică sau deloc a lungimii şi colagenul fibrilar ECM crescut semnificativ. SHF are o lungime crescută a cardiomiocitelor, o schimbare mică sau deloc a diametrului şi colagenul fibrilar ECM perturbat.**

**CASETA 14—1 Insuficienţă cardiacă diastolică: mecanisme**

Extramiocardic

Sarcina hemodinamică: sarcină diastolică precoce, postsarcină

Eterogenitate

Pericard

Miocardic

Cardiomiocit

Homeostazia calciului

Concentraţia de calciu

Funcţia de transport a calciului din reticulul sarcolemal şi sarcoplasmatic

Proteine modificatoare (fosfolamban, calmodulină, calsequestrin)

Miofilamente

Legarea troponinei-C de calciu

Fosforilarea troponinei-I

Sensibilitatea miofilamentului la calciu

**Raportul ATPazei lanţului greu a/P-miozină**

Energetică

Raportul ADP/ATP

Concentraţia de ADP şi Pi

Citoscheletul

Microtubuli

Filamente intermediare (desmin)

Microfilamente (actină)

Scheletul endosarcomeric (titin, nebulină)

Matricea extracelulară

Homeostazia colagenului fibrilar

Proteinele membranei bazale

Proteoglicani

MMP/TIMP

Activarea neurohormonală

Renină-angiotensină-aldosteron

Sistemul nervos simpatic

Endotelina

Oxid de azot

Peptide natriuretice

Abrevieri: ATP, adenozin trifosfat; ADP, adenozin difosfat;

*Pi, fosfat anorganic; MMP, metaloproteinaza matricei; TIMP, inhibitor tisular al metaloproteinazei matriceale.*

Citoscheletul

Citoscheletul cardiomiocitelor este compus din microtubuli, filamente intermediare (desmin), microfilamente (actină) şi proteine endosarcomere (titină, nebulină, a-actinină, miomesină, proteină M). s-a demonstrat că modifică relaxarea şi rigiditatea vâscoelastică (Figura 14-17). În timpul contracţiei, energia potenţială este câştigată atunci când titina este comprimată şi în timpul diastolei, titina acţionează ca arcuri vâscoelastice, cheltuieşte această energie potenţială stocată şi oferă o forţă de retragere pentru a restabili miocardul la lungimea de repaus. În cardiomiopatia dilatată experimentală în stadiu terminal, s-a demonstrat că izoformele şi distribuţia titinei se modifică într-un mod care conferă o creştere a rigidităţii.82 De asemenea, s-a demonstrat că o creştere a densităţii şi distribuţiei microtubulilor în unele forme de supraîncărcare a presiunii acţionează ca o sarcină vâscoasă şi măreşte vâscoelatul miocardic şi cardiomiocitar. funcţia este reversibilă atunci când microtubulii sunt depolimerizaţi acut de agenţi chimici sau fizici.57-59,80

Matricea extracelulară (vezi şi capitolul 5)

Modificările în structurile din cadrul matricei extracelulare (ECM) pot afecta, de asemenea, funcţia diastolică. ECM miocardică este compusă din trei constituenţi importanţi: (1) proteine fibrilare, cum ar fi colagenul de tip I, colagenul de tip III şi elastina; (2) proteoglicani; şi (3) proteine ale membranei bazale, cum ar fi colagenul de tip IV, laminina şi fibronectina. S-a emis ipoteza că cea mai importantă componentă din ECM care contribuie la dezvoltarea insuficienţei cardiace diastolice este colagenul fibrilar.84-88 În cadrul ECM miocardică, colagenul fibrilar există într-o distribuţie geometrică 3D complexă. Această distribuţie este împărţită în trei straturi: (1) colagen endomisial, care înconjoară şi conectează cardiomiocitele individuale; (2) colagenul perimisial, care înconjoară şi conectează mănunchiuri de cardiomiocite; şi (3) colagenul epimizial, care formează stratul cel mai exterior (Figura 14-18). Deoarece aceste proteine fibrilare înconjoară şi învăluie indivizi şi grupuri de cardiomiocite, s-a emis ipoteza că, în miocardul normal, ele conectează cardiomiocitele în structurile fasciculare, îşi coordonează activitatea mecanică, transmit şi transduc aportul mecanic şi poate neuroumoral, protejează împotriva şi limitează întinderea cardiomiocitelor şi coordonează şi recrutează preîncărcarea muncii. Dovezile care sugerează că modificările colagenului fibrilar ECM joacă un rol important în dezvoltarea disfuncţiei diastolice şi a insuficienţei cardiace diastolice urmează trei linii de dovezi. În primul rând, procesele bolii care modifică funcţia diastolică modifică, de asemenea, colagenul fibrilar ECM, în special în ceea ce priveşte cantitatea, geometria, distribuţia, gradul de reticulare şi raportul dintre colagenul de tip I şi colagenul de tip III. În al doilea rând, tratamentul acestor procese bolii, care are succes în corectarea funcţiei diastolice, este asociat cu normalizarea colagenului fibrilar. În cele din urmă, experimentele în care se realizează o alterare cronică a metabolismului colagenului au ca rezultat o alterare a funcţiei diastolice.89-94 Rolul jucat de alte proteine fibrilare, proteinele membranei bazale şi proteoglicanii rămâne în mare măsură neexplorat.

Controlul reglator al homeostaziei colagenului are o serie de determinanţi majori: reglarea transcripţională a biosintezei procolagenului prin factori fizici, neurohormonali şi de creştere; procesarea postsintetică a procolagenului influenţată de proteine şi peptide matricelulare şi extracelulare; reglare post-translaţională, inclusiv reticulare a colagenului; şi degradarea colagenului fibrilar influenţată de metaloproteinazele matriceale (MMP) şi inhibitorii lor de ţesut endogene (TIMP) (Figura 14-19). Sinteza colagenului este alterată de încărcare, inclusiv preîncărcare şi postîncărcare; activarea neuroumorală, inclusiv sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) şi sistemul nervos simpatic; şi factori de creştere. Degradarea colagenului este sub controlul enzimelor proteolitice, inclusiv o familie de enzime dependente de zinc – metaloproteinazele matriceale (MMP).95-97. Echilibrul dintre sinteza, procesare, modificarea posttranslaţională şi degradare are ca rezultat conţinutul total de colagen fibrilar prezent într-o stare patologică dată. S-a demonstrat că schimbările în fiecare dintre aceşti determinanţi şi procesele lor de reglare modifică funcţia diastolică şi conduc la dezvoltarea insuficienţei cardiace diastolice.

Biosinteza colagenului fibrilar începe în reticulul endoplasmatic fibroblastic cu sinteza proteinelor monomerice cu lanţ a procolagen.98,99 Aceşti monomeri suferă hidroxilare, glicozilare şi formare de legături disulfură pentru a forma structura elicoială triplă a unei molecule de procolagen. După sinteză, o moleculă de procolagen este secretată în spaţiul extracelular, unde trebuie să treacă printr-o serie de etape de procesare postsintetică secvenţială foarte ordonate, sensibile la timp şi sensibile la locaţie, pentru a deveni o fibrilă de colagen structurală insolubilă reticulata matură.

Odată secretată în spaţiul extracelular, procesarea postsintetică a procolagenului poate avea două rezultate majore: (1) procesarea ordonată a procolagenului în spaţiul extracelular, care favorizează formarea sau încorporarea într-o fibrilă de colagen structurală insolubilă reticulat matur sau (2) asocierea procolagenului cu receptorii de suprafaţă celulară, ceea ce duce la

t-tubul

Sodiu/calciu Membrana plasmatica Pompa pompa de calciu cu schimbator de sodiu

Extracelular

Membrana plasmatica

Intracelular

Reticulul sarcoplasmatic

Reţeaua sarcotubulară

Calciu-

eliberare

Canalul de calciu al
membranei
plasmatice

canal (proteina „piciorului”)

Pompa de calciu pentru reticulul sarcoplasmatic

Z-line troponina C subţire

filament

Filament gros

**Alterări ale funcţiei ventriculare: insuficienţă cardiacă diastolică**

**FIGURA 14-15 Panoul din stânga — Exemple de tranzitorii de calciu normale (linie continuă) şi anormale (linie întreruptă) (sus) şi contracţii cardiomiocite (jos). Calciul tranzitoriu este prelungit, degradarea calciului este încetinită, rata de alungire a cardiomiocitelor este încetinită la un cardiomiocit cu anomalii în homeostazia calciului. Panoul din dreapta - Desen schematic care arată etapele implicate în homeostazia calciului în timpul diastolei. Calciul este eliberat din miofilamente (A), sechestrat în reticulul sarcoplasmatic (B), iar calciul este extrudat în spaţiul extracelular (C). Modificările oricăruia dintre aceşti paşi, sau proteinele care le provoacă, pot duce la anomalii afişate în panoul din stânga şi anomalii în relaxare şi rigiditate.**

**FIGURA 14-16 Schema proteinelor miofilamentului în timpul contracţiei şi relaxării. Tn, troponina; ATP, adenozin trifosfat; ADP, adenozin difosfat; Ca2+, calciu. Modificările în structura sau funcţia oricăreia dintre aceste proteine de miofilament pot duce la anomalii ale relaxării şi rigidităţii.**

TITIN: Al treilea miofilament

Segment de bandă I Segment de bandă A

(extensibil) (inextensibil)

ţesătură perimisial v-

Miofibrila

Şuviţe

Capilar

Struts

Tendon

**FIGURA 14-18 Schema distribuţiei colagenului fibrilar în matricea extracelulară miocardică.**

Ţesătură endomisial

Struturi endomiziale
celulă la celulă

Ţesătură perimisial

Tendonul perimisial

Şuviţe perimisiale mănunchiului
muscular
-la-muschi

**FIGURA 14-19 Schema determinanţilor compoziţiei şi structurii matricei extracelulare (ECM). Procesele patologice precum hipertensiunea (HTN), diabetul (DM) şi boala coronariană (CAD) acţionează asupra fibroblastului miocardic pentru a modifica ratele de sinteză, procesare, modificare post-translaţională şi degradare.**

degradarea procolagenului înainte de încorporarea într-o fibrilă de colagen structurală insolubilă reticulată matură şi/sau procesarea dezordonată prematură a procolagenului asociată cu suprafaţa celulei, care nu promovează formarea sau încorporarea într-o fibrilă de colagen structurală insolubilă reticulată matură. Pentru a forma o fibrilă de colagen matură, procolagenul este procesat de determinanţi extracelulari. Propeptida C-terminală a procolagenului trebuie să fie scindată de BMP-1 (proteina morfogenetică osoasă sau receptorii toloizi înrudiţi). Activitatea BMP-1 este intensificată de PCPE-1 (procolagen C-proteinaze enhancer 1) şi 2. Propeptida N-terminală a procolagenului este scindată de ADAMTS-2 (un domeniu asemănător dezintegrinei şi metaloproteinazei cu un motiv de tip trombospondină). Moleculele de colagen rezultate sunt apoi reticulate în fibrile mature de colagen. Legăturile intermoleculare covalente sunt catalizate de enzimele lisil oxidază şi hidroxilizil oxidază. Această procesare a procolagenului este foarte ordonată şi pare a fi cea mai eficientă în ceea ce priveşte formarea sau încorporarea într-o fibrilă de colagen structural insolubil, reticulat, matur atunci când are loc în spaţiul extracelular. Factorii care scad asocierea procolagenului cu suprafaţa celulei cresc încorporarea colagenului în fibrilele mature de colagen. Procesul de procesare a procolagenului poate fi influenţat de proteinele „matricelulare"; SPARC este un exemplu.98-99 SPARC este o proteină de legare a procolagenului cu activitate contraadezivă, despre care se presupune că coordonează procesarea procolagenului şi facilitează asamblarea şi formarea fibrilelor de colagen. Studiile lui Bradshaw şi colab. au arătat că atunci când SPARC se leagă de procolagenul nou secretat în ţesuturile miocardice şi fibroblastele VS, însoţeşte molecula de procolagen prin procesare în spaţiul extracelular şi limitează legarea procolagenului de receptorii de suprafaţă celulară, cum ar fi integrina a1p1 transmembranară. etapele de procesare şi previne degradarea prematură a procolagenului sau procesarea necorespunzătoare. Procesarea procolagenului pentru a forma o fibrilă de colagen structurală insolubilă reticulat matur nu necesită absolut SPARC, dar SPARC îmbunătăţeşte şi facilitează acest proces. În studiile modelelor animale de supraîncărcare a presiunii, s-a dovedit că modificările în proteine şi peptide matricelulare şi extracelulare sunt un mecanism care contribuie la dezvoltarea disfuncţiei diastolice care stă la baza sindromului clinic al DHF.

Structura şi compoziţia colagenului miocardic pot fi, de asemenea, modificate prin modificări ale modificării posttranslaţionale (PTM).100-105 Colagenul poate fi reticulat enzimatic prin lizil oxidaza care acţionează la scurt timp după sinteza fibrei de colagen. În plus, și potențial mai important pentru modificările observate în DHF, colagenul poate suferi, de asemenea, reticulare nonenzimatică care începe cu formarea de produse finale de glicaţie avansată (AGE). Colagenul modificat cu AGE formează legături încrucișate neenzimatice care modifică proprietăţile fizice ale colagenului, făcând colagenul mai

rezistent la degradare şi crescând conţinutul de colagen. Fibroblastele miocardice exprimă receptorii de suprafaţă celulară pentru proteinele modificate cu AGE (cum ar fi RAGE, receptor pentru proteinele modificate în funcţie de vârstă). RAGE leagă proteinele modificate cu AGE şi începe un proces de transducţie a semnalului care poate duce la o creştere a proteinelor şi peptidelor bioactive care pot creşte sinteza colagenului, scădea degradarea şi creşte numărul de RAGE-uri prezente.107-113 Interacţiunea AGE/RAGE miocardică poate contribui la dezvoltarea disfuncţiei diastolice şi a DHF. În prezent, se desfăşoară atât experimente clinice, cât şi pe animale care vor testa ipoteza că în DHF există un număr crescut de proteine modificate cu AGE şi o interacţiune crescută cu RAGE, care împreună joacă un rol cauzal în dezvoltarea disfuncţiei diastolice şi a DHF.

Degradarea colagenului este influenţată de proteazele interstiţiale dependente de zinc, MMP. MMP-urile sunt în general grupate în clase în funcţie de activitatea lor enzimatică şi de proteinele şi structurile asupra cărora acţionează. Activitatea MMP-urilor este reglată de TIMP.106 TIMP-urile se leagă de MMP sau proMMP activat într-un raport molar stoechiometric 1:1 şi, prin urmare, formează un sistem endogen important pentru reglarea activităţii MMP in vivo. Modificările nivelurilor MMP şi TIMP pot fi măsurate în probele de ţesut miocardic şi plasmă. Atât tehnicile tisulare, cât şi cele cu plasmă au fost aplicate modelelor animale de POH şi pacienţilor cu dovezi clinice de POH. Datele sugerează că modificările stoichiometriei şi expresiei MMP/TIMP joacă un rol important în remodelarea structurală şi funcţională în timpul dezvoltării disfuncţiei diastolice şi a DHF. Studiile în desfăşurare examinează mecanismele de reglare a ECM care controlează modul în care dependenta de MMP/TIMP modifică structura/funcţia LV/ECM sau provoacă dezvoltarea disfuncţiei diastolice.

Neurohormonal

Atât acut cât şi cronic, activarea şi/sau inhibarea endotelială neuroumorală şi cardiacă s-a dovedit că modifică funcţia diastolică.114-118 S-a demonstrat că activarea cronică a RAAS creşte colagenul fibrilar ECM şi poate fi asociată cu o rigiditate crescută. Inhibarea RAAS previne sau inversează această creştere a colagenului fibrilar şi, în general, dar nu în mod constant, reduce rigiditatea miocardică. În plus, s-a demonstrat că activarea sau inhibarea acută a sistemelor endoteliale neuroumorale şi cardiace modifică relaxarea şi rigiditatea. Aceste intervenţii farmacologice acute acţionează într-un interval de timp prea scurt pentru a modifica ECM; prin urmare efectul lor asupra funcţiei diastolice trebuie să fie cauzat de acţionarea directă asupra cardiomiocitului pentru a modifica unul sau mai mulţi determinanţi celulari ai funcţiei diastolice. De exemplu, tratarea acută a pacienţilor cu supraîncărcare de presiune cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), un donor direct de NO sau un donator indirect de NO dependent de endotelină a determinat scăderea presiunii VS şi umplerea VS să fie mai rapidă şi completă şi a determinat schimbarea relaţiei VS-volum către dreapta, scăzând rigiditatea. În plus, există o eliberare ciclică de NO în inimă, cea mai observată subendocardic, care atinge vârfuri în momentul relaxării şi umplerii. Aceste rafale scurte de eliberare de NO oferă o modulare bătăi la bătăi a relaxării şi rigidităţii.119

Ramachandran, SV, Larson, MG, Benjamin, EJ şi colab. (1999). Insuficienţa cardiacă congestivă la subiecţii cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng normală versus redusă. J Am Coll Cardiol, 33, 1948-1955.

Lenzen, MJ, Scholte op Reimer, WJM, Boersma, E., et al. (2004). Diferenţele dintre pacienţii cu o funcţie ventriculară stângă conservată şi deprimată: un raport din sondajul EuroHeart. Eur Heart J, 25, 1214-1220.

Hogg, K., Swedberg, K. şi McMurray, J. (2004). Insuficienţă cardiacă cu menţinerea funcţiei sistolice a ventriculului stâng. Epidemiologie, caracteristici clinice şi prognostic. J Am Coll Cardiol, 43, 317-327.

Bhatia, RS, Tu, JV, Lee, DS, et al. (2006). Rezultatul insuficienţei cardiace cu fracţia de ejecţie conservată într-un studiu popular. N Engl J Med, 355, 260-269.

Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2006). Tendinţe în prevalenţa şi rezultatul insuficienţei cardiace cu fracţia de ejecţie conservată. N Engl J Med, 355, 251-259.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). 2009 Actualizare focalizată încorporată în ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace la adulţi. Tiraj, 119, e391-e479.

Lee, DS, Gona, P., Vasan, RS, et al. (2009). Relaţia dintre patogeneza bolii şi factorii de risc cu insuficienţa cardiacă cu fracţia de ejecţie conservată sau redusă. Perspective de la Framingham Heart Study al National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation, 119, 3070-3077.

Yusef, S., Pfeffer, MA, Swedberg, K., et al. (2003). Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi fracţiune de ejecţie ventriculară stângă conservată: studiul CHARM-conservat. Lancet, 362, 777-781.

Ahmed, A., Rich, MW, Fleg, JL, şi colab. (2006). Efectele digoxinei asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă diastolică. Procesul de grup de investigare digitală auxiliară. Circulation, 114, 397-403.

Cleland, JGF, Tendera, M., Adamus, J., et al. (2006). Studiul perindopril la vârstnici cu insuficienţă cardiacă cronică (PEP-CHF). Eur Heart J, 27, 2338-2345.

Massie, BM, Carson, PE, McMurray, JJ şi colab. (2008). Irbesartan la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie conservată. N Engl J Med, 359, 2456-2467.

van Veldhuisen, DJ, Cohen-Solal, A., Bohm, M., et al. (2009). Beta-blocare cu nebivolol la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă cu fracţiune de ejecţie ventriculară stângă afectată şi conservată: date de la SENIORS (studiu al efectelor intervenţiei cu nebivolol asupra rezultatelor şi reinterne la persoanele în vârstă cu insuficienţă cardiacă). J Am Coll Cardiol, 3(23), 2150-2158.

McKee, PA, Castelli, WP, McNamara, PM şi colab. (1971). Istoria naturală a insuficienţei cardiace congestive: studiul Framingham. N Engl J Med, 285, 1441-1446.

Brutsaert, DL, & Sys, SU (1997). Disfuncţia diastolică în insuficienţa cardiacă. J Card Fail, 3(3), 225-242.

Paulus, WJ, Tschope, C., Sanderson, JE, et al. (2007). Cum se diagnostichează insuficienţa cardiacă diastolică: o declaraţie de consens cu privire la diagnosticul insuficienţei cardiace cu fracţiune normală de ejecţie a ventriculului stâng de către Asociaţiile de insuficienţă cardiacă şi ecocardiografie ale Societăţii Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 20, 2539-2550.

Yturralde, RF şi Gaasch, WH (2005). Criterii de diagnostic pentru insuficienţa cardiacă diastolică. Prog Cardiovasc Dis, 47(5), 314-319.

Lubien, E., DeMaria, A., Krishnaswamy, P., et al. (2001). Utilitatea peptidei B-natriuretice (BNP) în detectarea disfuncţiei diastolice: comparaţie cu înregistrările de viteză Doppler. Circulaţie, (în presă).

Maeda, K., Tsutamoto, T., Wada, A., et al. (1998). Peptida natriuretică a creierului plasmatic ca marker biochimic al presiunii fine-diastolice în ventricul stâng ridicat la pacienţii cu disfuncţie simptomatică a ventriculului stâng. Am Heart J, 135, 825-832.

Yamamoto, K., Burnett, JC, Jougasaki, M., et al. (1996). Superioritatea peptidei natriuretice cerebrale ca marker hormonal al disfuncţiei ventriculare sistolice şi diastolice şi hipertrofiei ventriculare. Hipertensiune arterială, 28, 988-994.

Lubien, E., DeMaria, A., Krishnaswamy, P., et al. (2002). Utilitatea peptidei B-natriuretice în detectarea disfuncţiei diastolice. Comparaţie cu înregistrarea vitezei Doppler. Circulation, 105, 595-601.

TschOpe, C., Kasner, M., Westermann, D., et al. (2005). Rolul NT-proBNP în diagnosticul disfuncţiei diastolice izolate: corelarea cu măsurători ecocardiografice şi invazive. Eur Heart J, 26, 2277-2284.

Grewal, J., McKelvie, RS, Persson, H., şi colab. (2008). Utilitatea peptidei natriuretice procreierului N-terminal şi a peptidei natriuretice cerebrale pentru a prezice rezultatele cardiovasculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie a ventriculului stâng conservată. Am J Cardiol, 102(6), 733-737.

Apstein, CS şi Morgan, JP (1994). Mecanismele celulare care stau la baza disfuncţiei diastolice a ventriculului stâng. În WH Gaasch şi MM LeWinter (eds.), Disfuncţia diastolică a ventriculului stâng şi insuficienţa cardiacă. Philadelphia: Lea & Febiger.

Ingwall, JS (1998). Energetica inimii umane normale şi eşuate: concentraţi-vă pe reacţia creatinkinazei. Adv Org Biol, 4, 117-141.

Solaro, RJ, Wolska, BM, & Westfall, M. Proteine reglatoare şi relaxare diastolică. În BH Lorell & W. Grossman (Eds.), (1987). Relaxarea diastolică a inimii. Boston: Kluwer Academic.

Alpert, NR, LeWinter, M., Mulieri, LA, et al. (1999). Transducerea energiei chimiomecanice în inima în deficienţă. Heart Fail Rev, 4(3), 281-295.

Tian, R., Nascimben, L., Ingwall, JS, et al. (1997). Eşecul de a menţine o concentraţie scăzută de ADP afectează funcţia diastolică în inimile de şobolan hipertrofiate. Circulation, 96, 1313-1319.

Weiss, JL, Fredericksen, JW şi Weisfeldt, ML (1976). Determinanţi hemodinamici ai cursului în timp al căderii presiunii ventriculare stângi canine. J Clin Invest, 58, 83-95.

Smith, VE, Zile, MR, şi colab. (1992). Relaxare şi proprietăţi diastolice ale inimii. În HA Fozzard (Ed.), Inima şi sistemul cardiovascular. New York: Raven Press.

Mirsky, I., & Pasipoularides, A. (1990). Evaluarea clinică a funcţiei diastolice. Prog Cardiovasc Dis, 32, 291-318.

Zile, MR, Nishimura, RA şi Gaasch, WH (1994). Încărcări hemodinamice şi funcţie diastolică a ventriculului stâng: factori care afectează indicii de relaxare izovolumetrică şi auxotonică. În WH Gaasch & NM LeWinter (Eds.), Disfuncţia diastolică VS şi insuficienţa cardiacă. Philadelphia: Lea & Febiger.

Solomon, SD, Janardhanan, R., Verma, A., şi colab. (2007). Efectul blocării receptorilor de angiotensină şi al medicamentelor antihipertensive asupra funcţiei diastolice la pacienţii cu hipertensiune arterială şi disfuncţie diastolică: un studiu randomizat. Lancet, 369(9579), 2079-2087.

Zile, MR şi Gaasch, WH (1991). Relaxarea ventriculară stângă dependentă de sarcină la câinii conştienţi. Am J Physiol, 261, H669-H699.

Little, WC (2005). Disfuncţia diastolică dincolo de distensibilitate: efecte adverse ale dilataţiei ventriculare. Circulation, 112(19), 2888-2890.

Gaasch, WH, Schick, EC şi Zile, MR (1996). Managementul disfuncţiei diastolice a ventriculului stâng. În TW Smith (Ed.), Terapie cardiovasculară. Un însoţitor al bolii de inimă a lui Braunwald. Philadelphia: WB Saunders.

Zile, MR (1992). Determinanţii hemodinamici ai ecocardiografiei obţin indicii de umplere a ventriculului stâng. Ecocardiografie, 9, 289-300.

Aurigemma, GP, Zile, MR şi Gaasch, WH (2006). Comportamentul contractil al ventriculului stâng în insuficienţa cardiacă diastolică: cu accent pe funcţia sistolică regională. Circulation, 113(2), 296-304.

Zile, MR, Bourge, RC, Bennett, TD şi colab. (2008). Aplicarea monitorizării hemodinamice implantabile în managementul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă diastolică: o analiză de subgrup a studiului COMPASS-HF. J Card Fail, 14(10), 816-823.

Zile, MR, Bennett, TD, St John Sutton, M., şi colab. (2008). Tranziţia de la insuficienţa cardiacă cronică compensată la acută decompensată: perspective fiziopatologice obţinute din monitorizarea continuă a presiunilor intracardiace. Circulation, 118(14), 1433-1441.

Zile, MR şi Lewinter, MM (2007). Volumul telediastolic al ventriculului stâng este normal la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi o fracţie de ejecţie normală: un consens reînnoit în insuficienţa cardiacă diastolică. J Am Coll Cardiol, 49(9), 982-985.

Quinones, MA, Zile, MR, Massie, BM, et al. (2006). Insuficienţă cardiacă cronică: un raport din discursurile de diastolă de la Dartmouth. Congest Heart Fail, 12(3), 162-165.

Ahmed, SH, Clark, LL, Pennington, WR şi colab. (2006). Metaloproteinazele matriceale/inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor: relaţia dintre modificările determinanţilor proteolitici ai compoziţiei matricei şi manifestările structurale, funcţionale şi clinice ale bolii cardiace hipertensive. Circulation, 113(17), 2089-2096.

Zile, MR, Baicu, CF, & Gaasch, WH (2004). Insuficienţă cardiacă diastolică - anomalii în relaxarea activă şi rigiditatea pasivă a ventriculului stâng. N Engl J Med, 350(19), 1953-1959.

Lam, CS, Roger, VL, Rodeheffer, RJ, et al. (2007). Structura cardiacă şi funcţia ventricular-vasculară la persoanele cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie conservată din comitatul Olmsted, Minnesota. Tiraj, 115, 1982-1990.

Melenovsky, V., Borlaug, B., Rosen, B., şi colab. (2007). Caracteristicile cardiovasculare ale insuficienţei cardiace cu fracţiune de ejecţie conservată faţă de hipertrofia ventriculară stângă hipertensivă fără eşec în comunitatea urbană din Baltimore. J Am Coll Cardiol, 49, 198-207.

Westermann, D., Kasner, M., Steendijk, P., şi colab. (2008). Rolul rigidităţii ventriculare stângi în insuficienţa cardiacă cu fracţie de ejecţie normală. Tiraj, 117, 2051-2060.

Borbely, A., van der Velden, J., Papp, Z., et al. (2005). Rigiditatea cardiomiocitelor în insuficienţa cardiacă diastolică. Circulation, 111(6), 774-781.

van Heerebeek, L., Borbely, A., Niessen, HWM, et al. (2006). Structura şi funcţia miocardică diferă în insuficienţa cardiacă sistolică şi diastolică. Tiraj, 113, 1966.

Borbely, A., Papp, Z., Edes, I., et al. (2009). Determinanţi moleculari ai insuficienţei cardiace cu fracţiune normală de ejecţie a ventriculului stâng. Pharmacol Rep, 61(1), 139-145.

Borbely, A., Falcao-Pires, I., van Heerebeek, L., et al. (2009). Hipofosforilarea izoformei rigide de titină N2B creşte tensiunea de repaus a cardiomiocitelor în miocardul uman defect. Circ Res, 104(6), 780-786.

Borbely, A., van Heerebeek, L. şi Paulus, WJ (2009). Modificări transcripţionale şi posttranslaţionale ale titinei: implicaţii pentru diastolă. Circ Res, 104(1), 12-14.

Zile, MR, Conrad, CH, Gaasch, WH, et al. (1990). Preîncărcarea nu afectează rata de relaxare în miocardul normal, hipoxic sau hipertrofic. Am J Physiol, 258, H191-H197.

Zile, MR, Gaasch, WH, Weigner, AW, et al. (1987). Determinanţi mecanici ai ratei de alungire izotonică la miocardul ventricularului stâng la şobolan. Circ Res, 60, 815-823.

Tsutsui, H., Urabe, Y., Mann, D., şi colab. (1993). Efectele insuficienţei mitrale cronice asupra funcţiei diastolice în cardiocite izolate. Circ Res, 72, 1110-1123.

Zile, MR, Mukherjee, R., Clayton, C., şi colab. (1995). Efectele tahicardiei cronice de stimulare supraventriculară asupra ratei de relaxare în celulele musculare cardiace izolate. Am J Physiol, 268, H2104-H2113.

Zile, M., & Spinale, FG (1994). Disfuncţia diastolică şi insuficienţa cardiacă indusă de tahicardie: Simpozion internaţional privind fiziologia diastolei în sănătate şi boală. În W. Grossman & B. Lorell (Eds.), Relaxarea diastolică a inimii. Boston: Kluwer Academic Press.

Zile, MR, Cowles, MK, Buckley, JM şi colab. (1998). Metoda de întindere cu gel: o nouă metodă de măsurare a proprietăţilor constitutive ale celulelor musculare cardiace. Am J Physiol, 274, H2188-H2202.

Zile, MR, Richardson, K., Cowles, MK, şi colab. (1998). Proprietăţile constitutive ale celulelor musculare cardiace de mamifere adulte. Circulation, 98, 567-579.

Harris, TS, Baicu, CF, Conrad, CH, et al. (1998). Proprietăţile constitutive ale miocardului hipertrofiat: contribuţii celulare la modificările rigidităţii şi vâscozităţii miocardice. Circulation, 98(Suppl. I), I-649.

Baicu, CF, Zile, MR, Aurigemma, GP, et al. (2005). Performanţa, funcţia şi contractilitatea sistolice a ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică. Circulation, 111, 2306-2312.

Carabello, BA (2002). Evoluţia studiului funcţiei ventriculare stângi: totul vechi este din nou nou. Circulation, 105, 2701-2703.

Petri, MC, Caruana, L., Berry, C., et al. (2002). „Insuficienţă cardiacă diastolică" sau insuficienţă cardiacă cauzată de o disfuncţie sistolica subtilă a ventriculului stâng. Inima, 87, 29-31.

Petrie, M. şi McMurray, J. (2001). Modificări ale noţiunilor despre insuficienţa cardiacă. Lancet, 358, 432-434.

Yip, G., Wang, Zhang, Y., şi colab. (2002). Funcţia axului lung al ventriculului stâng în insuficienţa cardiacă diastolică este redusă atât în diastolă, cât şi în sistolă: timp pentru o redefinire. Inima, 87, 121-125.

94.

95.

96.

97.

98.

99.

100.

101.

102.

103.

104.

105.

106.

107.

108.

109.

110.

111.

112.

113.

114.

115.

116.

117.

118.

119.

Nikitin, NP şi Witte, KKA (2002). Funcţia ventriculară stângă pe axa lungă derivată din Doppler ţesut colorat în insuficienţa cardiacă cu funcţie sistolica globală păstrată. Am J Cardiol, 90, 1174-1177.

Banerjee, P., Banerjee, T., Khand, A., et al. (2002). Insuficienţă cardiacă diastolică: neglijată sau diagnosticată greşit? J Am Coll Cardiol, 39, 138-141.

Yu, C., Lin, H., Yang, H., şi colab. (2002). Progresia anomaliilor sistolice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică „izolată" şi disfuncţie diastolică. Circulaţie, 105, 1195-1201.

Steendijk, P. (2004). Insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie conservată: disfuncţie diastolică, disfuncţie sistolică subtilă, rigidizare sistolico-ventriculară şi arterială sau diagnostic greşit? Cardiovasc Res, 64, 9-11.

Norton, GR, Woodiwiss, AJ, Gaasch, WH şi colab. (2002). Insuficienţa cardiacă în hipertrofia supraîncărcării cu presiune: rolurile relative ale remodelării ventriculare şi ale disfuncţiei miocardice. J Am Coll Cardiol, 39, 664-671.

Anand, IS, Daosheng, L., Chugh, SS şi colab. (1997). Funcţia contractilă izolată a miocitelor este normală în inima de şobolan remodelată postinfarct cu disfuncţie sistolice. Circulation, 96, 3974-3984.

Anand, IS (2002). Remodelarea ventriculară fără disfuncţie contractilă celulară. J Card Failure, 8, S401-S408.

Zile, MR şi Brutsaert, DL (2002). Noi concepte în disfuncţia diastolică şi insuficienţa cardiacă diastolică, partea I: diagnostic, prognostic, măsurători ale funcţiei diastolice. Circulation, 105, 1387-1393.

Zile, MR şi Brutsaert, DL (2002). Noi concepte în disfuncţia diastolică şi insuficienţa cardiacă diastolică, partea a II-a: mecanisme cauzale şi tratament. Circulaţie, 105, 1503-1508.

Kitzman, DW, Little, WC, Brubaker, PH şi colab. (2002). Caracterizarea fiziopatologică a insuficienţei cardiace diastolice izolate în comparaţie cu insuficienţa cardiacă sistolice. JAMA, 288, 2144-2150.

Spinale, FG, Tomita, M., Zellner, JL, et al. (1991). Remodelarea colagenului şi modificări ale funcţiei ventriculare stângi în timpul dezvoltării şi recuperării din tahicardia supraventriculară. Am J Physiol, 261 (pt 2), H308-H318.

Spinale, FG, Zellner, JL, Tomita, M., et al. (1991). Relaţia dintre remodelarea ventriculară şi a miocitelor cu dezvoltarea şi regresia cardiomiopatiei induse de tahicardie supraventriculară. Circ Res, 69, 1058-1067.

Hein, S., Arnon, E., Kostin, S., şi colab. (2003). Progresia de la hipertrofia compensată la eşecul inimii umane supraîncărcate de presiune. Circulation, 107, 984-991.

Gaasch, WH, Delorey, DE, St John Sutton, MG, şi colab. (2008). Modele de remodelare structurală şi funcţională a ventriculului stâng în insuficienţa cardiacă cronică. Am J Cardiol, 102(4), 459-462.

Kostin, S., Hein, S., Arnon, E., şi colab. (2000). Citoscheletul şi proteinele aferente din inima insuficienţei umane. Heart Fail Rev, 5, 271-280.

Cooper, G. (2000). IV: Citoscheletul cardiocitelor în miocardul hipertrofiat. Heart Fail Rev, 5, 187-201.

Bell, SP, Nyland, L., Tischler, MD, şi colab. (2000). Modificări ale factorilor determinanţi ai sucţiei diastolice în timpul tahicardiei de stimulare. Circ Res, 87(3), 235-240.

Cazolla, O., Freiburg, A., Helmes, M., et al. (2000). Expresia diferenţială a izoformelor de titină cardiacă şi modularea rigidităţii celulare. Circ Res, 86(1), 59-67.

Tagawa, H., Wang, N., Narishige, T., şi colab. (1997). Mecanica citoscheletică în hipertrofia cardiacă de suprasarcină de presiune. Circ Res, 80, 281-289.

Weber, KT şi Brilla, CG (1991). Hipertrofie patologică şi interstiţiu cardiac: fibroză şi sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Tiraj, 83, 1849-1865.

Weber, KT, Sun, Y., & Guarda, E. (1994). Remodelarea structurală în bolile de inimă hipertensive şi rolul hormonilor. Hipertensiune arterială, 23, 869-877.

Borg, TK şi Caulfield, JB (1981). Matricea de colagen a inimii. Fed Proc, 40(7), 2037-2041.

Weber, KT (1989). Interstitiul cardiac în sănătate şi boală: reţeaua de colagen fibrilar. J Am Coll Cardiol, 13, 1637-1652.

Covell, JW (1990). Factori care influenţează funcţia diastolică. Rolul posibil al matricei extracelulare. Circulaţie, 81(Supliment III), III-155-III-158.

Jalil, JE, Doering, CW, Janicki, JS, şi colab. (1989). Colagenul fibrilar şi rigiditatea miocardică la ventriculul stâng de şobolan hipertrofiat intact. Circ Res, 64, 1041-1050.

Weber, KT, Janicki, JS, Pick, R., şi colab. (1990). Fibroza miocardică şi hipertrofia patologică la şobolanul cu hipertensiune renovasculară. Am J Cardiol, 65, 1G-7G.

Villari, B., Campbell, SE, Hess, OM, et al. (1993). Influenţa reţelei de colagen asupra funcţiei sistolice şi diastolice a ventriculului stâng în boala valvei aortice. J Am Coll Cardiol, 22, 1477-1484.

Villari, B., Vassalli, G., Monrad, ES, et al. (1995). Normalizarea disfuncţiei diastolice în stenoza aortică târziu după înlocuirea valvei. Circulation, 91(9), 2353-2358.

Kato, S., Spinale, FG, Tanaka, R., şi colab. (1995). Inhibarea reticulării colagenului: efecte asupra colagenului fibrilar şi a funcţiei diastolice ventriculare. Am J Physiol, 269, H863-H868.

Brilla, CG, Funck, RC şi Rupp, H. (2000). Regresia mediată de lisinopril a fibrozei miocardice la pacienţii cu boală cardiacă hipertensivă. Circulaţie, 102, 1388-1393. Spinale, FS, Coker, ML, Bond, BR şi colab. (2000). Degradarea matricei miocardice şi activarea metaloproteinazei în inima în deficienţă: o potenţială ţintă terapeutică. Cardiovasc Res, 46, 225-238.

Nagatomo, Y., Carabello, BA, Coker, ML, et al. (2000). Efecte diferenţiate ale presiunii sau supraîncărcării de volum asupra nivelurilor MMP miocardice şi controlului inhibitor. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278, H151-H161.

Spinale, FG, Coker, ML, Krombach, SR şi colab. (1999). Inhibarea metaloproteinazei matriceale în timpul dezvoltării insuficienţei cardiace congestive. Efecte asupra dimensiunilor şi funcţiei ventriculului stâng. Circ Res, 85, 364-376.

Bradshaw, AD, Baicu, CF, Rentz, TJ, et al. (2009). Alterări induse de supraîncărcare de presiune în conţinutul de colagen fibrilar şi funcţia diastolică miocardică: rolul proteinei secretate acide şi bogate în cisteină (SPARC) în procesarea postsintetică a procolagenului. Circulation, 119(2), 269-280.

McCurdy, S., Baicu, CF, Heymans, S., et al. (2010). Remodelarea matricei extracelulare cardiace: colageni fibrilari şi proteine secretate acide şi bogate în cisteină (SPARC). J Mol Cell Cardiol 48(3), 544-549.

Davidson, JM şi Berg, RA (1981). Evenimente posttranslaţionale în biosinteza colagenului. Methods Cell Biol, 23, 119-136.

Kielty, CM, Hopkinson, I., & Grant, ME (1993). Colagen: structură, asamblare şi organizare în ECM. În PM Royce & BS Steinmann (Eds.), Tesutul conjunctiv şi tulburările sale ereditare. New York: Wiley-Liss.

Nimni, ME (1993). Colagenul fibrilar: biosinteza lor, structura moleculară şi modul de asamblare. În MA Zern şi LM Reid (eds.), Matrice extracelulară. New York: Marcel Dekker.

Singh, R., Barden, A., Mori, T., et al. (2001). Produse finale avansate de glicaţie: o recenzie. Diabetologia, 44, 129-146.

Brownlee, M. (1995). Implicaţiile patologice ale glicaţiei proteinelor. Clin Invest Med, 18, 275-281.

Cerami, A., Ulrich, P. Intervenţia farmaceutică a produselor finale de glicaţie avansată. Vulnerabilitatea îmbătrânirii: cauze şi intervenţie. Novartis Found Symp 201;235:202-216. Spinale, F. (2007). Remodelarea matricei miocardice şi metaloproteinazele matriceale: influenţă asupra formei şi funcţiei cardiace. Physiol Rev, 87(4), 1285-1342.

Stern, DM, Yan, SD, Yan, SF şi colab. (2002). Receptor pentru produsele finale de glicaţie avansată (RAGE) şi complicaţiile diabetului. Aging Res Rev, 1, 1-15.

Yan, SD, Zhu, H., Zhu, A., şi colab. (2000). Stresul celular dependent de receptor şi acumularea de amiloid în amiloidoza sistemică. Nat Med, 6, 643-651.

Kislinger, T., Fu, C., Huber, B., et al. (1999). Aductii de N(epsilon)-carboximetil)lizină ai proteinelor sunt liganzi pentru receptorul pentru produsele finale de glicare avansată care activează căile de semnalizare celulară şi modulează expresia genelor. J Biol Chem, 274, 31740-31749. Sun, M., Yokoyama, M., Ishiwata, T., et al. (1998). Depunerea produselor finale de glicaţie avansată (AGE) şi expresia receptorului pentru AGE în ţesutul cardiovascular al şobolanului diabetic. Int J Exp Pathol, 79, 207-222.

Schmidt, AM, Yan, SD şi Stern, D. (2000). Biologia RAGE şi liganzii săi. Biochim Biophys Acta, 1498, 99-111.

Huang, JS, Guh, JY, Chen, HC şi colab. (2001). Rolul receptorului pentru produsele finale de glicaţie avansată şi calea de semnalizare JAK/STAT în producţia de colagen indusă de AGE în celulele NRK-49F. J Cell Biochem, 81, 102-113.

Yan, SF, Ramasamy, R., Naka, Y., et al. (2003). Glicaţie, inflamaţie şi RAGE. O schelă pentru complicaţiile macrovasculare ale diabetului şi nu numai. Circ Res, 93, 1159-1169.

Haber, HL, Powers, ER, Gimple, LW şi colab. (1994). Inhibarea intracoronariană a enzimei de conversie a angiotensinei îmbunătăţeşte funcţia diastolică la pacienţii cu hipertrofie ventriculară stângă hipertensivă. Circulation, 89, 2616-2625.

Friedrich, SP, Lorell, BH, Rousseau, MF, et al. (1994). Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei intracardiace îmbunătăţeşte funcţia diastolică la pacienţii cu hipertrofie ventriculară stângă din cauza stenozei aortice. Circulation, 90, 2761-2771.

Paulus, WJ şi Shah, AM (1999). NO şi funcţia diastolică cardiacă. Cardiovasc Res, 43, 595-606.

Yamamoto, K., Burnett, JC, Jr. şi Redfield, MM (1997). Efectul sistemului de peptide natriuretice endogene asupra funcţiei ventriculare şi coronare în inima insuficienţă. Am J Physiol, 273, H2406-H2414.

Clarkson, PB, Wheeldon, NM, şi colab. (1996). Efectele peptidei natriuretice ale creierului asupra hemodinamicii exerciţiului şi neurohormonilor în insuficienţa cardiacă diastolică izolată. Tiraj, 93, 2037-2042.

Paulus, WJ (2000). Efectele benefice ale oxidului nitric asupra funcţiei diastolice cardiace: „reversul monedei". Heart Fail Rev, 5(4), 337-344.

CAPITOLUL 15

## Modificări ale structurii ventriculare

## Rolul remodelării ventriculare stângi

Inder S. Anand şi Viorel G. Florea

Acum este general recunoscut că insuficienţa cardiacă progresează printr-un proces de remodelare structurală (vezi capitolele 9 şi 10) a inimii la care activarea neurohormonală şi a citokinelor au o contribuţie importantă (vezi capitolul 11). Termenul de remodelare ventriculară se referă la abaterea de la normal a arhitecturii ventriculare, cu modificări ale volumului, grosimii peretelui şi/sau formei. Termenul a fost aplicat iniţial modificărilor patologice, legate de hipertrofia miocardică şi fibroza cu dilatarea camerei asociată, care au fost bine descrise în urma unui infarct miocardic mare.1-3 Termenul a fost aplicat şi altor afecţiuni asociate cu dilatarea ventriculară în configuraţie sferică şi hipertrofia miocardică excentrică, denumită „hipertrofie miocardică excentrică asociată cu afecţiuni ventriculare dilatate, concentrice şi ventriculare stângi" hipertrofie cu un volum al camerei normal sau redus, aşa cum se observă în bolile de inimă hipertensive. Există acum un număr mare de dovezi care indică faptul că aceste forme de remodelare ventriculară patologică sunt asociate în mod independent cu rezultate clinice adverse şi, mai important, că intervenţiile care atenuează sau inversează aceste modificări sunt de obicei asociate cu rezultate clinice îmbunătăţite (vezi capitolul 8).4

CONCEPTUL DE REMODELARE

A INSUFICIENŢEI CARDIACA creşterea hipertrofică a inimii a fost văzută ca fiind „compensatorie" şi, prin urmare, benefică.9-10 Modelele animale de supraîncărcare a presiunii l-au determinat pe Meerson să sugereze că creşterea cardiacă indusă de stresul biomecanic joacă un rol protector, cel puţin pe termen scurt. creştere hipertrofică, care atunci când este „inadecvată" ar putea duce la disfuncţie sistolică.12-14

Studii clinice recente au pus sub semnul întrebării ideea că modificările structurale ale ventriculului sunt adaptative şi protectoare. Hipertrofia progresivă a VS, mărirea şi

distorsiunea cavităţii de-a lungul timpului s-au dovedit în mod constant a fi legate direct de deteriorarea performanţei VS şi de creşterea mortalităţii şi morbidităţii15-19, indiferent de cauza insuficienţei cardiace.20

Conceptele actuale de remodelare ventriculară au fost în mare măsură derivate din studiile pe pacienţi şi modele animale de infarct miocardic.21-24 Totuşi, ideea că modificările dimensiunii şi formei ventriculare sunt un răspuns dinamic la nevoile hemodinamice şi metabolice impuse ventriculului a fost ferm stabilită în primele lucrări experimentale asupra hipertensiunii arteriale. Studiile efectuate de Chanutin şi Barsdale25 pe un model experimental de hipertensiune arterială au demonstrat că greutatea VS şi diametrul fibrelor miocitelor au crescut în raport cu severitatea hipertensiunii arteriale. Mai târziu, Janice Pfeffer şi colab.26,27 au studiat relaţia dintre masa VS şi funcţie în timp în modelul de şobolan hipertensiv spontan. Ei au demonstrat că, în ciuda îngroşării continue şi marcate a peretelui VS, ventriculul stâng se dilată în cele din urmă şi apoi eşuează. În această etapă, stimulul pentru hipertrofia VS nu este doar presiunea arterială crescută, ci şi dilatarea camerei care agravează şi mai mult sarcina hemodinamică prin creşterea tensiunii pe perete. Această descoperire seminală a pus bazele conceptului că, indiferent de insulta iniţială, dilatarea ventriculară poate deveni un proces auto-susţinut de deteriorare a structurii şi funcţiei VS. De fapt, mărirea progresivă a camerei devine un stimul pentru o hipertrofie şi dilatare ventriculară ulterioară, fără leziuni miocardice suplimentare.

**FIGURA 15-1 Condiţii care duc la remodelarea inimii şi duc la atrofie sau hipertrofie. În funcţie de circumstanţe, remodelarea poate fi normală sau patologică. Remodelarea patologică este asociată cu o tendinţă spre decompensare, dilatare ventriculară, disfuncţie sistolică şi modificări electrofiziologice care conduc la aritmie ventriculară malignă. (Din Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. N Engl J Med 2008;358:1370-1380.5)**

CH 15

**Modificări ale structurii ventriculare: rolul remodelării ventriculare stângi**

O declaraţie recentă de consens a ajutat la definirea remodelării ca „expresia genomică care are ca rezultat modificări moleculare, celulare şi interstiţiale care se manifestă clinic ca modificări ale dimensiunii, formei şi funcţiei inimii după o leziune cardiacă.28" Procesul de remodelare este reglat de factori mecanici, genetici şi neurohormonali. Sistemele renină-angiotensină-aldosteron care au efecte benefice în insuficienţa cardiacă, de asemenea, atenuează sau inversează remodelarea ventriculară (vezi capitolele 8, 45 şi 46),30-34, în timp ce agenţii care nu reuşesc să îmbunătăţească rezultatele clinice fie nu au niciun efect asupra remodelării, fie au fost asociaţi cu remodelarea adversă4. eşec.35-36

MECANISME DE REMODELARE VENTRICULARĂ STÂNGĂ

Deşi remodelarea ventriculară poate apărea în urma oricărei forme de leziune miocardică20, majoritatea cunoştinţelor noastre au fost dobândite din studiul remodelării după infarctul miocardic. Ocluzia coronariană acută în cadrul clinic sau la animalul de experiment duce la pierderea ţesutului miocardic, deprimarea funcţiei miocardice şi hipotensiune arterială. Acest lucru determină activarea mediată de baroreceptori a unui număr de neurohormoni care ajută la stabilizarea hemodinamicii printr-o creştere a ritmului cardiac, a contractilităţii şi a retenţiei de lichide. Cu toate acestea, activarea continuă a acestor mecanisme, concepute pentru susţinerea pe termen scurt a tensiunii arteriale,37 poate duce la remodelarea şi disfuncţia VS progresivă. Au fost identificate două faze distincte în urma infarctului miocardic: expansiunea precoce a infarctului şi remodelarea progresivă tardivă a VS.

Remodelarea ventriculară stângă postinfarct precoce

Pierderea funcţiei peretelui regional după infarctul miocardic acut are ca rezultat o creştere bruscă a condiţiilor de încărcare a ventriculului care aduce un model unic de remodelare care implică zona de infarct şi zona de graniţă şi miocardul îndepărtat neinfarct. Subţierea şi

întinderea miocardului acut infarct duce la expansiunea infarctului, prima caracteristică a remodelării VS.21-22 Deşi subţierea ulterioară a peretelui VS apare şi în miocardul neinfarctat, mecanismele celulare sunt diferite în cele două regiuni. În miocardul infarctat, aşa cum era de aşteptat, subţierea peretelui este pronunţată şi este rezultatul pierderii miocitelor, al colapsului spaţiului intercelular şi al întinderii miocitelor supravieţuitoare.21-23,38,39 Acest lucru poate duce la bombarea zonei de infarct care poate duce la ruptură ventriculară, anevrism, insuficienţă mitrală şi ventriculară. În regiunile neinfarctate, miocardul se subţiază din cauza scăderii numărului de miocite peste perete.38,39 Au fost propuse două mecanisme – alunecarea miocitelor38 şi pierderea miocitelor din necroză40-42 şi apoptoză41,43 – au fost propuse pentru a explica această scădere.

S-a sugerat că „alunecarea miocitelor" joacă un rol major în dilatarea progresivă a camerei care duce la eşec8,38,44, deşi o mare parte din literatura de specialitate care menţionează acest fenomen este destul de vagă. Acest concept se referă, de obicei, la alunecarea miocitelor unele pe lângă altele transversal sau la alunecarea liniară a miofibrilelor individuale în interiorul miocitelor.44,45 S-ar părea mai probabil ca alunecarea liniară a miocitelor unele pe lângă altele să poată avea loc numai la planurile fasciale din cauza

conexiuni complexe de interdigitare între miocite şi prezenţa struturilor de colagen intermiocitar.46

Se crede că creşterea activităţii colagenazei miocardice (vezi discuţia ulterioară) perturbă colagenul intermiocitar, ducând la alunecarea laterală a miocitelor (vezi capitolul 5).47 Un astfel de proces ar putea reduce grosimea peretelui şi creşte volumul ventriculului. Linzbach44 şi alţii38 au observat o reducere a numărului de miocite peste perete ca dovadă a alunecării miocitelor. Cu toate acestea, această explicaţie poate fi prea simplistă. Pentru o discuţie semnificativă a conceptului de alunecare, totuşi, trebuie să luăm în considerare natura tridimensională a interconexiunilor miocite-la-miocite. Fiecare miocit este conectat la o medie de 5 până la 10 miocite învecinate prin intermediul unor discuri intercalate de la capăt la capăt şi de la o parte la alta (Figura 15-2).48 Alunecarea implică întreruperea discurilor intercalate. Odată ce discurile sunt întrerupte, este posibil să nu se poată reconecta, rezultând contracţii prost coordonate. Dacă, totuşi, discurile de la capetele corpului principal al celulei ar trebui să fie perturbate, discurile de pe ramurile mai mici dintr-o parte la alta pot rămâne intacte, iar coordonarea contractilă dintre celule poate fi afectată, dar nu distrusă. Astfel, alunecarea miocitelor ar putea apărea dacă există o întrerupere a discurilor intercalate şi pierderea suporturilor de colagen intermiocitar. Cu toate acestea, o astfel de perturbare pe scară largă a discurilor intercalate nu a fost demonstrată, iar această ipoteză atractivă rămâne controversată şi nedovedită. Această problemă este complicată de probabil alunecarea şi rearanjarea fasciculelor de miocite de-a lungul planurilor fasciale, în special în timpul contracţiei.

Factori care afectează amploarea remodelării după infarctul miocardic

Amploarea expansiunii infarctului şi dezvoltarea remodelării VS depind de o serie de factori. Cel mai important determinant este amploarea leziunilor miocardice. La modelul de

şobolan, creşterea volumului diastolic VS a fost corelată cu dimensiunea infarctului şi a fost corelată cu amploarea performanţei sistolice afectate.49-50 O dimensiune critică a infarctului de 17% din miocardul VS a fost necesară pentru o expansiune semnificativă a infarctului, iar gradul de expansiune a fost corelat cu dimensiunea infarctului care apare în infarctul transmural6% non-transmural6. infarctele.22 Păstrarea unui contur normal VS a fost observată în doar 20% din infarctul miocardic din acea serie.22 De asemenea, expansiunea infarctului este observată mai frecvent la pacienţii cu infarct transmural anterior mare, comparativ cu alte regiuni ale ventriculului stâng.51-53 Distorsiunea conturului ventricular este asociată cu formarea de expansiune a nevricularului în conturul ventricular. cu mortalitate şi morbiditate crescute.1 Pacienţii care dezvoltă un anevrism precoce în cursul infarctului anterior au o mortalitate mult mai mare la 1 an decât pacienţii cu infarct anterior şi fracţie de ejecţie redusă comparabil, dar fără anevrism.54

Condiţiile de încărcare ale ventriculului sunt, de asemenea, de o importanţă centrală în influenţarea remodelării ventriculare şi a eventualului rezultat. La câini, s-a demonstrat că creşterile tranzitorii timpurii ale postsarcinii după un infarct miocardic acut cresc extinderea şi subţierea infarctului şi vindecarea lentă a infarctului55. reducerea postsarcină precoce în cursul infarctului miocardic poate avea efecte importante asupra remodelării VS prin reducerea expansiunii infarctului şi limitarea dimensiunii infarctului.58

Permeabilitatea arterei coronare asociate infarctului poate conferi, de asemenea, un efect benefic asupra remodelării ventriculare şi a supravieţuirii pe termen lung. La pacienţii cu infarct miocardic acut, restabilirea promptă a fluxului antegrad în artera coronară legată de infarct, indiferent dacă este realizată farmacologic59 sau mecanic60, îmbunătăţeşte funcţia sistolica VS şi reduce

**FIGURA 15-2 Micrografie electronică cu scanare (sus) şi un desen (jos) al fibrelor miocardice cardiace. Cardiocitul Ci se conectează cu cinci cardiomiocite vecine (A1, A2, C1, C2 şi C3). (Din Yamamoto S, et al. Generarea de noi joncţiuni intercelulare între cardiomiocite. Un posibil mecanism de compensare a supraîncărcării mecanice în miocardul uman adult hipertrofiat. Circ Res 1996;78:362-370.48)**

mortalitatea. Iniţial, aceste efecte benefice ale terapiei de reperfuzie au fost considerate a fi strâns legate: reperfuzia de succes a salvat miocardul ischemic, dar încă viabil, ceea ce a condus la îmbunătăţirea funcţiei VS şi, la rândul său, la îmbunătăţirea supravieţuirii. În schimb, reperfuzia arterei legate de infarct la mai mult de 12 ore după debutul infarctului s-

a considerat că nu atinge aceste rezultate benefice. Cu toate acestea, mai multe studii au sugerat că efectele reperfuziei asupra funcţiei şi supravieţuirii VS ar putea, într-o oarecare măsură, să fie independente unele de altele. În studiul Western Washington61, terapia fibrinolitică (cu streptokinază) a îmbunătăţit supravieţuirea fără a îmbunătăţi funcţia VS. În cel de-al doilea studiu internaţional privind supravieţuirea infarctului62, streptokinaza a redus mortalitatea chiar şi atunci când este administrată la 13 până la 24 de ore după debutul durerii toracice, într-un moment în care salvarea miocardică era puţin probabilă. Aceste studii iniţiale au stat la baza aşa-numitei ipoteze a arterei deschise: că restabilirea fluxului antegrad în artera legată de infarct la câteva zile, săptămâni sau chiar câteva luni după infarctul miocardic ar îmbunătăţi supravieţuirea chiar dacă funcţia VS nu s-a îmbunătăţit. Occluded Artery Trial a fost un studiu amplu, randomizat, prospectiv, care a evaluat ipoteza arterei deschise.63 Studiul a demonstrat fără echivoc că restabilirea târzie a fluxului antegrad nu a redus incidenţa decesului, reinfarctului sau insuficienţei cardiace. În studiul Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2,64 deschiderea unei artere asociate infarctului cu obstrucţie persistentă dincolo de faza acută a miocardului.

infarctul a menţinut efectiv permeabilitatea arterelor pe termen lung, dar nu a avut niciun efect asupra dimensiunilor VS şi fracţiei de ejecţie.

Remodelarea ventriculară stângă progresivă tardivă postinfarct

Expansiunea precoce a infarctului după infarctul miocardic poate fi urmată de dilatarea şi disfuncţia ventriculară progresivă în lunile şi anii următori, implicând predominant segmentele neinfarctate. Mecanismele responsabile pentru această deteriorare inexorabilă a structurii şi funcţiei VS nu sunt complet clare, dar sunt legate de activarea continuă a neurohormonilor şi citokinelor, cum ar fi norepinefrina, angiotensina II, aldosteronul, endotelina şi factorul de necroză tumorală. Aceşti factori, în combinaţie cu stresul crescut al peretelui şi întinderea mecanică a miocitelor, reglează un număr mare de căi de semnalizare (vezi discuţia ulterioară), conducând la modificări structurale şi funcţionale în compartimentele miocite şi nonmiocite care stau la baza unei reduceri a funcţiei VS şi a progresiei insuficienţei cardiace. În discuţia care urmează, modificările acestor componente individuale vor fi descrise şi implicaţiile lor vor fi discutate.

ALTERĂRI ÎN COMPARTIMENTUL MIOCITAR

Procesul de remodelare are ca rezultat modificări importante ale miocitelor cardiace. Acestea includ hipertrofia miocitelor, pierderea miocitelor prin necroză41-42-05 şi apoptoză,41-00-09 şi modificări ale proteinelor structurale cu reglarea în jos a proteinelor contractile şi sarcomerice ale scheletului şi reglarea în sus a proteinelor citoscheletice şi asociate membranei. mitocondriile şi o scădere a sistemului tubular T şi a reticulului sarcoplasmatic sunt caracteristici histologice comune ale miocardului defect.71

Hipertrofia miocitelor

Miocitele cardiace individuale sunt considerate celule diferenţiate terminal care nu sunt capabile să reintre în ciclul celular şi, prin urmare, creşterea postnatală a miocitelor cardiace are loc prin hipertrofia celulelor existente.72-74 În celulele nemiocitare, care includ atât fibroblaste, cât şi celule endoteliale, creşterea se face predominant printr-un proces hiperplazic.75.

Grossman şi colegii au propus că modificările formei şi dimensiunii miocitelor determină tipul de hipertrofie cardiacă.70 În condiţii cu suprasolicitare de presiune, cum ar fi stenoza aortică sau hipertensiunea arterială, adăugarea paralelă de sarcomer determină o creştere a ariei secţiunii transversale a miocitelor fără creşterea lungimii miocitelor (Figura 15-3).77-79. grosimea peretelui la dimensiunea camerei).70,80 În condiţii cu supraîncărcare de volum, cum ar fi insuficienţa aortică şi mitrală, volumul ventricular şi grosimea peretelui cresc proporţional, iar aceasta este asociată cu o creştere proporţională corespunzătoare atât a lungimii miocitelor, cât şi a ariei secţiunii transversale (adăugarea de sarcomere atât în paralel, cât şi în serie)81 (vezi Figura 15-3). Se pare că în timpul etapei compensate de hipertrofie concentrică VS, stresul peretelui nu creşte.

După un infarct miocardic mare, dilatarea progresivă a VS se datorează unei creşteri a dimensiunii miocitelor, care are loc predominant prin depunerea sarcomerelor într-o serie, rezultând o creştere a lungimii miocitelor, cu doar o uşoară creştere a lăţimii şi a ariei secţiunii transversale82-85 (Figura 15-4). Aceasta creşte şi mai mult volumul cavităţii fără nicio modificare sau o scădere a grosimii peretelui. Lungimea miocitelor este determinantul major al modificărilor dimensiunii VS şi cea mai mare parte a creşterii LV

**FIGURA 15-3 Reprezentare schematică a modificării miocitelor în hipertensiunea ventriculară stângă concentrică şi excentrică. În hipertrofia de suprasarcină de presiune, aria secţiunii transversale a miocitelor creşte şi peretele ventricular devine mai gros în timpul fazei compensatorii. În hipertrofia de supraîncărcare de volum, volumul ventricular şi grosimea peretelui cresc proporţional, iar acest lucru este asociat cu o creştere proporţională corespunzătoare atât a lungimii miocitelor, cât şi a ariei secţiunii transversale (CSA). CSA & L, aria secţiunii transversale şi lungimea. (Din Gerdes AM. Utilizarea miocitelor izolate pentru a evalua remodelarea miocardică. Trends Cardiovasc Med 1992;2:152-155.79)**

volumul poate fi explicat printr-o creştere a lungimii miocitelor (Figura 15-5).82,84-80 Deşi masa VS creşte, creşterea volumului VS este proporţional mai mare, astfel încât raportul masă-volum, un determinant important al tensiunii peretelui, este redus. Dezvoltarea hipertrofiei miocardice după infarctul miocardic are ca rezultat, prin urmare, hipertrofie excentrică (dilatarea cavităţii cu scăderea raportului dintre grosimea peretelui şi dimensiunea camerei) care creşte stresul peretelui.

În condiţii de supraîncărcare de volum, cum ar fi regurgitarea mitrală şi aortică, hipertrofia ventriculară rămâne adecvată şi ajută la menţinerea stresului normal al peretelui pentru perioade variabile de timp (vezi capitolul 29). Tranziţia de la o stare compensată la o stare decompensată este asociată cu o creştere suplimentară a volumului camerei, dar cu nicio

creştere a grosimii peretelui. Aceasta are ca rezultat o scădere a raportului masă-volum şi o creştere a tensiunii peretelui. Mecanismele celulare responsabile pentru acest lucru nu sunt în întregime clare, dar ar putea fi legate de o oprire a creşterii miocitelor în diametrul transversal, ceea ce duce la alungirea miocitelor fără modificarea suplimentară a ariei secţiunii transversale a miocitelor. Studiile asupra insuficienţei mitrale la câine şi la pacienţii în momentul intervenţiei chirurgicale la valva mitrală arată, de asemenea, o scădere a conţinutului de miozină miocardică, proporţională cu gradul disfuncţiei VS.81,87 Astfel, contractilitatea redusă în insuficienţa mitrală ar putea fi, parţial, datorată pierderii elementelor contractile. Deşi insuficienţa aortică şi mitrală sunt adesea considerate împreună ca condiţii de supraîncărcare de volum, cele două au caracteristicile lor fiziopatologice specifice.

În insuficienţa aortică, suma volumului regurgitant şi a volumului stroke înainte este ejectată în aortă în sistolă, rezultând o presiune mare a pulsului şi hipertensiune sistolică. Prin urmare, regurgitarea aortică creează atât supraîncărcare de volum, cât şi de presiune pe ventriculul stâng. Stresul sistolic al peretelui este întotdeauna mai mare în regurgitarea aortică decât în regurgitarea mitrală88 şi este adesea la fel de mare ca şi în stenoza aortică (condiţia clasică de supraîncărcare a presiunii).89 Aceste condiţii diferite de încărcare în regurgitarea mitrală şi aortică creează două tipuri diferite de geometrie ventriculară. În regurgitarea mitrală, există un ventricul stâng mărit cu pereţi subţiri în care raportul masă-volum este mai mic de 1,0,90 În schimb, în regurgitarea aortică, raportul masă-volum este normal la 1,0,91 Dacă hipertrofia celulară, la debutul eşecului, este diferită în aceste două condiţii rămâne să fie determinată.

**FIGURA 15-5 Scatterplot care arată relaţia dintre volumul ventricularului stâng şi lungimea medie a miocitelor obţinute de la inimi de şobolan post-IM cu vârsta de 1 până la 6 săptămâni (r = 0,79). Relaţia sugerează că cea mai mare parte a creşterii volumului LV după IM ar putea fi explicată printr-o creştere a lungimii miocitelor. (De la Anand IS, Liu D, Chugh SS şi colab. Funcţia contractilă a miocitelor izolate este normală în inima de şobolan remodelată postinfarct cu disfuncţie sistolica. Circulation 1997;96(11):3974-3984.85)**

În condiţii de suprasolicitare de presiune, hipertrofia ventriculară concentrică (perete gros, volum normal al camerei şi raport mare masă-volum) ajută la menţinerea normală a tensiunii pe perete, în ciuda presiunii ventriculare ridicate. Deoarece stresul sistolic (postîncărcare) este un factor determinant major al performanţei de ejecţie, normalizarea stresului sistolic ajută la menţinerea unui volum stroke normal în ciuda necesităţii de a genera niveluri ridicate de presiune sistolice.12 Tranziţia la eşec este însoţită de mărirea progresivă a cavităţii şi o scădere a raportului masă-volum, rezultând hipertrofie ventriculară excentrică. La şobolanii hipertensivi spontan, tranziţia la eşec este precedată

de alungirea miocitelor fără creşterea ariei secţiunii transversale a miocitelor.77-78 Nu se ştie dacă acelaşi lucru se întâmplă în stenoza aortică.

Datele de la multe specii de mamifere sugerează că raportul lungime/lăţime al miocitelor este în mod normal reglat într-un interval oarecum îngust.92,93 Deşi raportul lungime/lăţime scade uşor în hipertrofia concentrică, rămâne normal în condiţii de supraîncărcare de volum, cum ar fi fistula arteriovenoasă, regurgitarea mitrală şi insuficienţa aortică, există o creştere dramatică a insuficienţei aortice. raportul lungime-lăţime, totuşi, în cardiomiopatia ischemică sau dilatată.84,95 Astfel, se pare că debutul alungirii miocitelor fără creştere transversală poate fi evenimentul celular precoce critic care creşte stresul peretelui, conducând la dilatarea progresivă a VS şi deteriorarea funcţiei VS. În remodelarea postinfarct, acest proces poate începe de la bun început. Nu sunt disponibile date pentru a confirma dacă oprirea creşterii transversale a miocitelor este, de asemenea, responsabilă pentru deteriorarea funcţiei VS în regurgitarea aortică şi mitrală.

Mecanisme ale hipertrofiei miocitelor şi căilor de semnalizare

Mecanismele moleculare prin care miocitele cardiace reglează adăugarea de noi sarcomere, în serie sau paralel, ca răspuns la o încărcare hemodinamică diferită şi conduc la hipertrofia excentrică sau concentrică a VS, rămân necunoscute. O înţelegere mai clară a acestor mecanisme poate ajuta la dezvoltarea strategiilor terapeutice pentru a opri creşterea anormală a miocardului.

Hipertrofia miocitelor este de obicei însoţită de modificări complexe în reprogramarea genelor (vezi capitolul 3).75 Aceste modificări includ reexprimarea genelor cardiace fetale imature, cum ar fi cele pentru peptidele natriuretice de tip A şi B (ANP şi BNP) şi gene care modifică compoziţia unităţii motorii şi depunerea sarcomerului. De exemplu, agonistul a-adrenergic fenilefrina, care acţionează prin receptorii cuplaţi cu proteina G, induce un tip de hipertrofie a miocitelor supraîncărcate de presiune, în timp ce agonistul cardiotrofin-1 legat de citokine produce o morfologie a miocitelor supraîncărcate de volum.98 Căile de semnalizare nu sunt responsabile pentru aceste diferenţe clare.

Fosforilarea şi/sau defosforilarea reversibilă a proteinelor joacă un rol central în transducţia semnalului în hipertrofia cardiomiocitelor. Deşi căile multiple mediază probabil hipertrofia, două grupuri de proteine reglatoare: protein kinazele activate de mitogen (MAPK)99,100 şi protein kinazele/fosfatazele activate de Ca2+/calmodulină101-102 sunt considerate a fi importante. Căile MAPK constau din trei cascade majore de fosforilare: cele extracelulare

protein kinazele 1 şi 2 reglate de semnal, kinazele N-terminale c-Jun şi MAPK-urile p38.103-105 Când sunt activate, MAPK-urile se translocă în nucleu, unde sunt localizate ţintele lor primare, factorii de transcripţie.106 Aceşti factori de transcripţie reglează inducerea

genelor care determină răspunsul biologic al hipertrofiei cardiace. Date recente sugerează că activarea diferenţială a MAPK-urilor de către sarcina sistolică şi diastolică poate sta la baza diferenţelor dintre hipertrofia suprasarcină de presiune şi de volum.107

Protein kinazele/fosfatazele activate de Ca2+/calmodulină includ protein kinazele activate de Ca2+/calmodulină (CAM kinaze) şi calcineurina, o fosfatază dependentă de Ca2+/calmodulină. Şoarecii transgenici care supraexprimă componente ale căii de semnalizare a calcineurinei dezvoltă un fenotip hipertrofic care poate fi suprimat de inhibitorii farmacologici ai calcineurinei.101 Cu toate acestea, inhibitorii calcineurinei nu reuşesc să suprime hipertrofia experimentală la mai multe modele animale108-109 şi la oameni cu hipertensiune arterială după transplantul cardiac. hipertrofie, cu potenţialul de recrutare a cascadelor de semnalizare alternative atunci când o singură cale este suprimată.111

Cum este detectată şi transdusă o creştere a sarcinii mecanice miocardice în evenimente biochimice care duc la adăugarea de sarcomere în miocit? Deşi mecanismele senzorilor sunt neclare, este posibil să fie diferite pentru cele două tipuri de hipertrofie. Rolul citoscheletului este probabil esenţial în această privinţă, deoarece nu este doar implicat în stabilitatea şi integritatea celulară, dar joacă, de asemenea, un rol semnificativ în transmiterea semnalelor de la membrana celulară la nucleu.112 Modificările diferitelor condiţii de încărcare ale inimii pot fi sesizate de matricea extracelulară şi transduse de citoscheletul, ducând la transcrierea proteinelor fosforice, apoi translatarea proteinelor ca fosfo nucleu. Integrinele pot acţiona ca mecanoreceptori şi se crede că transferul de forţă de la integrine la citoschelet reprezintă un pas proximal într-o semnalizare mecanică intracelulară care duce la rearanjamente globale citoscheletice.114

Moartea miocitelor (vezi şi capitolul 6)

Moartea celulară este un determinant important al remodelării cardiace progresive şi al subţierii peretelui VS. O reducere a materialului contractil este o caracteristică proeminentă în insuficienţa cardiacă şi pierderea miocitelor poate apărea fie prin necroză, fie prin apoptoză.41

*Necroza miocitelor: Necroza apare în general în contextul unor evenimente catastrofale, cum ar fi infarctul miocardic sau inflamaţia, şi se caracterizează prin modificări severe ale membranei, eliberarea de produşi de degradare a celulelor şi infiltrarea polimorfonucleară. Cu toate acestea, pierderea lentă a miocitelor prin necroză este, de asemenea, o caracteristică comună a insuficienţei cardiace cronice.40-42-115 În timpul progresiei insuficienţei cardiace, există activarea mai multor neurohormoni, inclusiv norepinefrina, angiotensina II şi endotelina. Aceşti neurohormoni sunt direct toxici pentru miocard şi s-a dovedit că provoacă necroză a miocitelor la diferite modele animale.116,117 Mai mult, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă, nivelurile circulante ale troponinei sunt adesea crescute, sugerând necroza miocitară continuă. Chiar şi concentraţiile plasmatice foarte scăzute ale troponinei sunt predictive ale rezultatelor adverse la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică.118*

*Apoptoza miocitelor: Apoptoza sau moartea celulară programată este un proces de moarte celulară conservat evolutiv, în care celulele mor fără a provoca un răspuns inflamator semnificativ. Există dovezi convingătoare că apoptoza contribuie la progresia insuficienței cardiace. Apoptoza are loc printr-o cascadă de evenimente subcelulare, inclusiv eliberarea citocromului c în citoplasmă și activarea caspelor proteolitice.120 Caspazele activate duc la fragmentarea proteinelor citoplasmatice, inclusiv a aparatului contractil.121 Caspaza 3 (călăul final în cascada apoptotică) a demonstrat performanța de a reduce activarea supraexpresiei sau a lăsat direct contractul de activare. ventriculului.122 Gradul de clivaj miozinei cu caspaze se corelează cu performanța contractilă a inimii.123 S-a propus că eliberarea citocromului c din mitocondrie și pierderea proteinei contractile în celulele vii ale mușchiului cardiac contribuie la disfuncția sistolice.120 Apoptoza este implicată în mai multe puncte ale istoriei cardiace naturale. Aceasta include evenimentele inițiale, cum ar fi ischemia, infarctul, inflamația și acele evenimente care apar mai târziu în disfuncția VS stabilită. Câțiva dintre factorii implicați în patogeneza insuficienței cardiace, cum ar fi întinderea miocardică124, norepinefrina,125 angiotensina II,126,127 factorul de necroză tumorală a (TNF-a) și stresul oxidativ128,129 pot provoca apoptoza.*

În timp ce prezența apoptozei miocardice a fost confirmată în insuficiența cardiacă umană în stadiu terminal68,69 și în mai multe modele animale,41,43,66,67 rămân întrebări dacă apoptoza este o cauză sau o consecință a insuficienței cardiace. Apoptoza miocitelor poate fi un factor în tranziția de la insuficiența cardiacă compensată la cea necompensată.121 Acest lucru a fost demonstrat în mai multe modele animale de hipertrofie VS și insuficiență cardiacă induse experimental.130-132 Mai multe studii au demonstrat prezența apoptozei târziu după infarctul miocardic.133-135 În concordanță cu pacienții cu hipocluzie arterială deschisă, cu ocluzie arterială deschisă. arterele tind să aibă mai multă apoptoză în comparație cu cele cu artere patentate legate de infarct. Prezența apoptozei, târziu după infarctul miocardic, se corelează cu agravarea insuficienței cardiace, probabil prin pierderea miocardului funcțional și creșterea remodelării VS. În studiile de autopsie efectuate pe pacienți care mor la 10 până la 60 de zile după IM, apoptoza miocitelor în zonele de infarct și în zonele îndepărtate de locul infarctului s-a dovedit a fi un determinant major al remodelării adverse ale VS.133,136 Acest lucru s-a tradus, în general, în performanțe hemodinamice nefavorabile și rezultate clinice adverse în insuficiența cardiacă.28

Hiperplazia miocitelor (vezi și capitolul 4)

Deși miocitele cardiace sunt în general considerate a fi celule diferențiate terminal, incapabile să se regenereze, replica și înlocui miocardul deteriorat73,74, observații recente pe modele umane și animale sugerează că, în condiții de stres intens și prelungit asupra miocardului, miocitele pot reintra în ciclul celular și se pot replica.137,138. și/sau celulele stem autologe pot regenera funcția într-o inimă rănită anterior.138-140 Există controverse cu privire la potențialul de autoreparare cardiovasculară evidențiată de himerism într-o inimă umană alogrefată. Câțiva cercetători au examinat inimile feminine alogrefe explantate transplantate în primitori de sex masculin umani pentru prezența celulelor pozitive pentru cromozomul Y, fie în vascularizația coronariană, fie în interiorul cardiomiocitelor.141-144

S-au obţinut rezultate contradictorii. Glaser et al141 au raportat că regenerarea este posibilă într-o anumită măsură în vascularizaţia coronariană, dar nu reuşeşte să apară în cardiomiocite.141 În schimb, Quaini şi colab.144 au susţinut nu numai că regenerarea vasculară are loc, ci şi că repararea a până la 30% din miocardul donatorului are loc în decurs de 1 lună de la transplant. Schimbarea de paradigmă, de la dogma miocardului neregenerator la cea a unei inimi care se repară singur, necesită, prin urmare, dovezi şi reproducerea ulterioară a datelor.145

Modificări ale proteinelor structurale ale miocitelor (vezi şi capitolul 5)

Complexitatea evenimentelor implicate în patogeneza remodelării ventriculare nu poate fi atribuită exclusiv hipertrofiei miocitelor şi pierderii celulelor. Miocitele hipertrofiate din inima remodelată în deficienţă prezintă, de asemenea, modificări în majoritatea

a proteinelor structurale (Tabelul 15-1).70 Urmează o scurtă descriere a proteinelor structurale (Figura 15-6), modificările care apar în aceste proteine în insuficienţa cardiacă şi consecinţele lor funcţionale.

Proteine contractile

Aparatul contractil include miozină cu filament gros şi complexe de filament subţire compuse din a-actină, a-tropomiozină şi troponine C, I şi T. Remodelarea ventriculară implică reglarea transcripţională şi translaţională a acestor proteine cu consecinţe funcţionale care rezultă. Alterările mecanoenergetice însoţesc de obicei remodelarea maşinilor contractile. Ataşarea şi detaşarea ciclului crossbridge necesită scindarea ATP. Scăderea activităţii maxime a ATPazei miofibrilare activate de Ca2+ (cu până la 50%) a fost prima anomalie biochimică descrisă în miocardul uman defectuos147 şi reflectă o rată mai lentă a ciclismului încrucişat în punte în starea de defecţiune. O modificare de această amploare este probabil să contribuie important la disfuncţia contractilă a miocitelor.

Proteinele scheletului sarcomeric

Aparatul contractil este ţinut în registru de diferite proteine localizate în discul Z, banda M a sarcomerului şi molecula de filament uriaş titin, care se întinde pe întregul semisarcomer de la discul Z până la linia M. Discul Z este o regiune de cozi suprapuse ale microfilamentelor de actină, reticulate de a-actinină. Linia M este regiunea în care cozile miozinei sunt legate şi organizate de proteinele liniei M - miomesină, proteina liniei M şi proteina C care leagă miozina. Titina este ancorată cu capătul său N-terminal la discul Z şi ajunge în regiunea liniei M cu porţiunea sa de cap C-terminală unde este

**TABEL 15—1 I Familii de proteine miocite**

Proteine contractile Miozină, a-actină, a-tropomiozină, troponine C, I şi T

Scheletul sarcomeric Titin, a-actinină, proteine de linie M: proteină M, proteină C care leagă miozină

Proteine citoscheletice Tubulină, desmină, actină nesarcomeric

Vinculină asociată membranei, talină, distrofină, spectrină, proteine integrine

Proteine ale conexinelor, cadherine, catenine

disc intercalat

Din Kostin S, Heling A, Hein S, et al. Compoziţia proteică a miocitului cardiac normal şi bolnav. Heart Fail Rev 1998;2:245-260.70interacţionează cu proteina din linia M şi miomesina.148 Se întinde pe discul Z al sarcomerului149 şi se suprapune în regiunea liniei M a sarcomerului150, funcţionând astfel ca un resort molecular şi o sursă de proprietăţi elastice ale cardiomiocitului (figure15-se). Interacţiunea dintre titin şi actomiozină sugerează un posibil rol al titinei în mecanismul Frank-Starling al inimii.148 Mai multe studii au raportat că cantitatea de titină este redusă în miocardul pacienţilor cu cardiomiopatie dilatată şi că aceasta ar putea fi responsabilă pentru complianţa ventriculară alterată în această afecţiune.112-151. disfuncţie contractilă a inimii dăunătoare.152

Proteinele citoscheletice

Citoscheletul este o reţea complexă de microtubuli (în primul rând tubulină), actină nesarcomerică şi filamente intermediare (în primul rând desmină). Tubulina este proteina microtubulilor, care sunt tuburi goale formate din a- şi p-tubulină, cu un diametru de 25 nm care înconjoară nucleul şi se răspândesc, mai ales în direcţia longitudinală, în întreaga celulă. Microtubulii suferă polimerizare şi depolimerizare continuă, ceea ce în condiţii normale are ca rezultat o relaţie stabilă între tubulina citosolică liberă şi tubulina legată de structură (adică microtubuli). Acest proces dinamic poate fi îmbunătăţit sau oprit prin aplicarea unor agenţi precum taxol sau colchicina, care, respectiv, favorizează sau împiedică polimerizarea din bazinul de tubulină. În condiţii de stare staţionară, aproximativ 70% din tubulina totală din celulă este de obicei în formă depolimerizată. Rolurile multifuncţionale ale microtubulilor includ mitoza, transportul intracelular, organizarea organitelor, motilitatea celulară, determinarea formei celulei, modularea receptorului şi semnalizarea.153

Desmin aparţine familiei de filamente intermediare cu un diametru de 12 până la 15 nm, variind între microtubuli (25 nm) şi filamente de actină (8 până la 10 nm). Acesta înconjoară discurile Z şi conectează sarcomere, astfel încât acestea să fie menţinute în registru în timpul contracţiei. Filamentele de desmină leagă, de asemenea, miofibrilele între ele, de sarcolemă şi de învelişul nuclear.154 Reţeaua de desmină joacă un rol în integritatea structurală subiacentă a miocitelor şi participă la procesele de semnalizare necesare pentru integrarea răspunsurilor celulare la stimulii externi şi interni.154.

Citoscheletul contribuie substanţial la stabilitatea celulei prin ancorarea structurilor subcelulare, cum ar fi mitocondriile, aparatul Golgi, nucleele şi miofibrilele. Proteinele citoscheletului acţionează, de asemenea, ca o forţă stabilizatoare şi ca mecanotransductori prin conexiunea lor cu proteinele asociate membranei.155 Un sistem strâns de legătură

citoschelet-integrină există şi la nivelul sarcolemei, care permite celulelor să răspundă la influenţele fizice şi biochimice exercitate de către

matricea extracelulară. Când matricea rezistă mişcării, legătura cu citoschelet este întărită printr-un număr crescut de integrine.156 La discul intercalat, citoscheletul este ancorat de locurile de aderenţă mediată de cadherină între membranele plasmatice adiacente prin catenine şi desmoplakine.157.

În cazul miocardului uman defect, atât tubulina, cât şi desmina sunt crescute.158 Creşterea acestor proteine are loc în principal în celulele lipsite de miofilamente şi, prin urmare, ar putea ajuta la menţinerea stabilităţii celulare. Acumularea de tubulină joacă un rol în anumite modele de hipertrofie de supraîncărcare de presiune.159 În hipertrofia ventriculară dreptă la felină, rezultată din bandarea arterei pulmonare, miocitele izolate prezintă disfuncţie contractilă şi pierderea complianţei.160-162 Aceste modificări sunt însoţite de o creştere a tubulinei totale şi polimerizate. Reducerea hiperpolimerizării microtubulilor prin tratamentul cu colchicină inversează rigiditatea miocitelor şi normalizează disfuncţia contractilă. Tratamentul cu taxol al miocitelor normale hiperpolimerizează tubulina şi produce tulburări funcţionale similare supraîncărcării cronice de presiune.160-162 Rezultatele acestor studii subliniază rolul citoscheletului în disfuncţia contractilă a miocitelor în cel puţin un model de insuficienţă cardiacă. Dacă aceasta este o constatare universală în insuficienţa cardiacă este discutabil.

Există din ce în ce mai multe rapoarte de cardiomiopatii legate de desmină care au, ca semn distinctiv, depozite anormale de agregate de desmină. S-a demonstrat că o creştere progresivă a proteinei şi a filamentelor desmină însoţeşte tranziţia de la hipertrofie la insuficienţă cardiacă.163 Supraexpresia şi distribuţia alterată a desminei au fost observate, de asemenea, în inimile umane cu insuficienţă cardiacă congestivă în stadiu terminal în cardiomiopatia dilatată.158 Absenţa unui sistem intact de filamente de desmină poate fi, de asemenea, implicată în funcţia de alterare a cardiomiocitelor cu hipertrofie cardiacă şi alterare a dilataţiei cardiace.164 cantitatea de desmin este o cauză sau o consecinţă a insuficienţei cardiace rămâne de elucidat.

Proteine de disc asociate membranelor şi intercalate

Proteinele asociate membranei includ distrofina, vinculina, talina, spectrina şi integrinele, care sunt implicate în fixarea sarcomerelor la sarcolema laterală şi stabilizarea sistemului tubular T.70-165-166 Recent a fost demonstrat că mutaţiile acestor proteine ar putea cauza cardiomiopatie dilatată şi conectează intracelulara independentă a actiunii extracelulare.167-1 legarea integrinei155 şi joacă un rol important în promovarea acţiunii citoscheletului ca forţă stabilizatoare şi ca mecanotransductor.170

Discul intercalat este format din trei tipuri diferite de membrane specializate: fasciae adherens, desmozomi şi gap jonctions.171 Fasciae adherens stabilesc conexiunile longitudinale cu filamentele contractile. Desmozomii sunt conexiuni cu desmină intracelulară prin intermediul desmoplakinelor, iar joncţiunea gap constă din conexine care se întind pe membrană. Joncţiunile gap sunt responsabile pentru răspândirea ordonată a excitaţiei electrice de la un miocit la altul în inimă. Proteinele canalului de joncţiune interzisă sunt denumite „conexine". Conexine diferite prezintă proprietăţi biofizice diferite. Remodelarea joncţiunii gap şi a expresiei conexinei este o caracteristică vizibilă a insuficienţei cardiace congestive umane şi a altor afecţiuni cardiace cu tendinţă aritmică. Remodelarea joncţiunilor gap şi a nivelurilor reduse de conexine43 pot contribui la încetinirea conducerii.172,173 Dovezile din studiile pe animale de experiment întăresc cazul că remodelarea joncţiunilor gap este un determinant cheie al aritmiilor la inima bolnavă.174-175.

ALTERĂRI ÎN COMPARTIMENTUL NONMIOCITAR

Deşi din punct de vedere istoric este considerată o structură statică, acum se recunoaşte că matricea extracelulară miocardică (ECM) este un micromediu complex care conţine o mare

portofoliu de proteine ale matricei, molecule de semnalizare, proteaze, 239 şi tipuri de celule care joacă un rol fundamental în procesul de remodelare miocardică.28,176-178.

În afară de compartimentul miocitelor, inima care suferă de insuficienţă cronică este caracterizată prin iteraţii în matricea extracelulară (ECM), în special prin formarea de ţesut fibros.65 O astfel de acumulare adversă de ECM creşte rigiditatea miocardică CH 15 şi afectează comportamentul contractil.179

Remodelarea matricei extracelulare (vezi capitolul 5)

Matricea extracelulară a inimii este alcătuită dintr-un număr de proteine structurale, inclusiv colagen fibrilar, cantităţi mai mici de elastină şi peptidele de semnalizare laminină şi fibronectină. Ţesătura complexă de colagen 3D, constând în principal din colagen de tip I, interconectează miocitele individuale printr-un aranjament colagen-integrină-citoscheletic-miofibrilă. Această reţea susţine miocite cardiace în timpul contracţiei şi relaxării şi oferă, de asemenea, un mecanism pentru traducerea scurtării miocitelor individuale şi generarea de forţă în contracţie ventriculară; este, de asemenea, responsabil pentru o mare parte din rigiditatea diastolică pasivă a ventriculului.180 Atât în studiile la om, cât şi la animale, remodelarea progresivă şi disfuncţia VS sunt asociate cu modificări semnificative ale ECM.181-184.

Caracteristica structurală a hipertrofiei prelungite de suprasarcină de presiune este acumularea semnificativ crescută de colagen între miocite individuale şi fasciculele miocitelor (Figura 15-7).185,186 Astfel, arhitectura foarte organizată a ECM este înlocuită cu o ECM îngroşată, prost organizată, legată de capacitatea scăzută de degradare şi turnover a ECM. Această depunere „reactivă" de colagen este caracterizată atât de fibroză perivasculară, cât şi de fibroză interstiţială.180,187,188 Nu este clar dacă iniţierea fibrozei

reactive este declanşată de ischemia miocardică sau de activarea locală a peptidelor trofice, cum ar fi angiotensina II, aldosteronul şi catecolaminele, ceea ce are ca rezultat expresia factorului de creştere şi transformare relativă a fibrozei sequenţiale1. creşterea colagenului I.187-189 În timp ce acumularea de ECM cu hipertrofie de suprasarcină de presiune nu este exclusivă pentru colagen, aceste studii structurale iniţiale au dat naştere termenului generic pentru acest proces de remodelare extracelulară ca fibroză miocardică. Studiile de autopsie şi biopsie ale pacienţilor cu hipertensiune cronică severă sau stenoză aortică arată frecvent modificări în arhitectura colagenului şi o creştere severă a procentului de fibroză care ocupă miocardul. diastola.186,191,192 Într-adevăr, dovezile clinice sugerează că acumularea progresivă de ECM şi disfuncţia diastolică sunt mecanisme fiziopatologice importante care stau la baza insuficienţei cardiace la pacienţii cu hipertrofie de supraîncărcare de presiune.193,194.

În hipertrofia supraîncărcării de volum din cauza preîncărcării persistente crescute, apare un model mult diferit de remodelare a ECM. În modelele animale mari de hipertrofie cu supraîncărcare de volum datorată regurgitării mitrale cronice, procesul de remodelare a VS este însoţit de o pierdere distinctă a fibrilelor de colagen din jurul miocitelor individuale.87,195-198 Aceste modificări ale suportului ECM sunt asociate cu modificări ale geometriei miocitelor izolate ale VS, unde celulele cardiace cresc în lungime. Micrografiile electronice cu scanare reprezentative luate dintr-un model de regurgitare mitrală canină195 sunt prezentate în Figura 15-8 şi demonstrează diferenţele profunde în structura şi compoziţia ECM în comparaţie cu miocardul normal şi cea a hipertrofiei de supraîncărcare de volum. Activitatea proteolitică crescută a ECM contribuie probabil la conţinutul şi suportul redus de ECM şi, prin urmare, facilitează procesul general de remodelare a VS.178

Deşi mecanismele prin care degradarea crescută a colagenului favorizează dilatarea VS şi disfuncţia globală a VS nu sunt complet clare, dizolvarea ţesăturii de colagen poate duce la o elasticitate crescută şi poate contribui la alunecarea fibrelor musculare şi, prin urmare, la creşterea dimensiunii camerei.191 Pierderea suporturilor de colagen care conectează miocitele individuale ar putea, după cum vom vedea mai târziu, să prevină dezvoltarea forţei în contracţia mea cardiacă. scăderea performanţei sistolice miocardice.

ECM şi, în special, colagenul sunt sub controlul dinamic al două seturi de proteine: cele care favorizează degradarea şi cele care tind să o inhibe. Dizolvarea sau degradarea colagenului este în principal legată de activarea metaloproteinazelor matriceale (MMP), o familie de proteine care conţin zinc care include colagenaze, gelatinaze, stromelizine şi tipuri de membrană de MMP.178 MMP-urile active pot suferi autodigestie şi, prin urmare, îşi pot pierde activitatea proteolitică. Cu toate acestea, cinetica acestui proces nu este pe deplin înţeleasă şi poate fi variabilă pentru diferite MMP şi condiţii. Un punct de control mai critic al activităţii MMP este prin inhibarea enzimei activate prin acţiunea unui grup de inhibitori specifici de MMP denumiţi inhibitori de ţesut ai metaloproteinazelor (TIMP).178 Există patru specii de TIMP cunoscute dintre care TIMP-1 şi TIMP-2 au fost cele mai studiate.

Timpsul sunt proteine cu greutate moleculară mică care se pot complexa necovalent, cu eficienţă ridicată, la MMP active, inhibând activitatea lor.199-200.

În timp ce mecanismele care contribuie la modificările nivelurilor plasmatice de MMP rămân speculative, începe să apară o asociere între modificările nivelurilor plasmatice de MMP cu remodelarea adversă a LV. De exemplu, într-un substudiu Framingham Heart, s-a demonstrat că nivelurile plasmatice crescute de MMP-9 au fost asociate cu dilatarea VS.201 Mai exact, nivelurile plasmatice mai mari de MMP-9 au fost asociate cu un risc de aproximativ două ori mai mare de remodelare adversă a VS.

Modificările nivelurilor plasmatice ale TIMP-1 au fost studiate în mai multe studii cardiovasculare la scară largă.201'202 Nivelurile plasmatice crescute ale TIMP-1 s-au dovedit a fi asociate cu factori majori de risc cardiovascular şi cu prezenţa hipertrofiei VS în cadrul Framingham Heart Study. Nivelurile de TIMP observate în aceste studii vor fi influenţate de cauza de bază a procesului bolii cardiovasculare şi, prin urmare, vor fi necesare studii viitoare. În plus, aceste studii au măsurat doar nivelurile plasmatice de MMP şi TIMP la un moment dat şi modul în care relaţia temporală cu istoria naturală a procesului de remodelare a VS şi progresia către insuficienţa cardiacă rămâne de stabilit. Cu toate acestea, aceste studii oferă dovezi suplimentare pentru a susţine utilitatea potenţială a profilării MMP şi TIMP plasmatice în ceea ce priveşte prognosticul.

Fibroza miocardică

Fibroza în insuficienţa cardiacă este un proces activ continuu de creştere a concentraţiei de colagen şi nu doar un răspuns la leziunile miocitelor.179 Există două tipuri de fibroză: reparatorie şi reactivă. Fibroza reparatorie apare ca raspuns la o pierdere de material miocardic si este in principal interstitiala. În schimb, fibroza reactivă se observă în absenţa pierderii celulare ca reacţie la modificări ale încărcăturii miocardice sau inflamaţiei şi este în primul rând perivasculară. În timpul remodelării ventriculare, fibroza reactivă şi reparatoare coexistă de obicei. După infarctul miocardic, fibroza reparatorie este organizată ca o cicatrice şi este înconjurată de fibroză reactivă şi hipertrofie a miocitelor.203

Mecanismele responsabile de fibroză sunt încă controversate. Fibroza nu este indusă direct de întindere sau suprasarcină mecanică. Supraîncărcarea cronică de volum datorată antrenamentului, defectului septal atrial sau insuficienţei aortice nu este însoţită de fibroză ventriculară.204-205 În schimb, supraîncărcarea cu presiune este asociată frecvent cu fibroză. S-a propus că fibroza ventriculară observată în hipertensiunea arterială este cauzată de factori asociaţi legaţi de această afecţiune, cum ar fi ischemia206 şi neurohormonii.179 Factorii umorali, în special cei ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, sunt consideraţi responsabili de fibroză. Angiotensina II şi aldosteronul au fost implicate în acest proces, deoarece stimulează sinteza colagenului în fibroblastele cardiace cultivate, iar angiotensina II inhibă degradarea colagenului.207-208.

Fibroza miocardică are o serie de efecte dăunătoare asupra funcţiei cardiace. O creştere de două ori până la trei ori a conţinutului de colagen miocardic modifică proprietăţile de

umplere ventriculară în special prin creşterea rigidităţii diastolice; o creştere de patru ori sau mai mare a fibrozei afectează şi funcţia sistolică.209 Fibroza contribuie la apariţia aritmiilor ventriculare deoarece acumularea disproporţionată de colagen creează heterogenitate electrică miocardică. Fibroza este, prin urmare, unul dintre determinanţii biologici majori ai problemelor fatale în remodelarea cardiacă, inclusiv insuficienţa cardiacă congestivă, aritmiile severe şi moartea subită.

Microvasculatură coronariană

Un alt factor care poate contribui la remodelarea şi disfuncţia progresivă a VS este creşterea inadecvată a microvasculaturii miocardice care însoţeşte hipertrofia miocardică. Acest lucru are ca rezultat o reducere a densităţii capilare în miocardul neinfarct hipertrofiat de la distanţă şi creşte distanţa medie de difuzie a oxigenului de la peretele capilar la mitocondriile miocitelor.82,210 Aceste anomalii structurale sunt, de asemenea, însoţite de o scădere funcţională a rezervei vasculare coronariene.211 Astfel, atât anomaliile structurale, cât şi funcţionale ale LV ar putea contribui la microvascularizarea progresivă. dilatarea şi remodelarea care apare în timpul dezvoltării insuficienţei cardiace cronice.

MODIFICĂRI ÎN FUNCŢIA CONTRACTILĂ A MIOCITĂRII (vezi capitolul 3)

Aceste anomalii includ modificări ale proteinelor contractile sau ale elementelor lor de reglare,146 modificări ale căii de semnalizare a receptorului P-adrenergic cu reglarea în jos a receptorului P-adrenergic,212 o creştere a kinazei receptorului P-adrenergic,213 defecte energetice,214 şi modificări ale proteinelor citoscheletice158. reticulului Ca2+-atpaza (SERCA2a) şi o creştere a schimbătorului Na+/Ca2+.43,215,216 Este de aşteptat ca astfel de modificări să provoace disfuncţie contractilă progresivă a miocitelor. Într-adevăr, funcţia contractilă a miocitelor izolate din insuficienţa cardiacă terminală la modele umane şi diverse animale este adesea anormală.81,217-219 În modelele de hipertrofie concentrică, cea mai timpurie modificare este încetinirea relaxării miocitelor care se manifestă chiar înainte de apariţia insuficienţei cardiace manifeste. tranzitorii.220-224 Aceste defecte contractile au fost legate de modificări biochimice subiacente ale proteinelor de manipulare a Ca2+, o scădere a SERCA2a şi o creştere a schimbătorului Na+/Ca2+.215,216 În astfel de condiţii, prin urmare, disfuncţia globală a VS ar putea fi explicată pe baza defectelor contractile miocitelor.

Astfel, există o pondere considerabilă de dovezi că una sau alta funcţie celulară poate fi anormală în miocitul cardiac al diferitelor modele de insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, nu există nicio indicaţie a vreunei căi finale comune unice care să fie universal responsabilă pentru disfuncţia contractilă în miocitele izolate ale inimii în deficienţă. Într-adevăr, în anumite modele de insuficienţă cardiacă, funcţia contractilă a miocitelor poate fi păstrată în ciuda funcţiei globale deprimate ale VS. Într-un astfel de model, şobolanii la 6 săptămâni după infarctul miocardic au dezvoltat remodelare semnificativă şi disfuncţie globală a VS.85 Miocitele izolate din aceste inimi au prezentat hipertrofie excentrică şi o creştere a lungimii miocitelor care s-a corelat bine cu volumul VS. În ciuda remodelării globale şi a disfuncţiei VS, totuşi, aceste miocite hipertrofiate au prezentat o funcţie contractilă normală într-o

varietate de condiţii, inclusiv creşterea frecvenţei de stimulare, calciu extracelular, izoproterenol şi încărcare vâscoasă.43,85,225 În mod similar, hipertrofia de supraîncărcare de volum asociată cu fistula AV la pisici a fost raportată că a apărut fără modificări ale contractiei miocitei.

Cum putem explica disfuncţia globală a VS în ciuda funcţiei contractile conservate a miocitelor? Prima modalitate prin care funcţia pompei poate fi deprimată cu funcţia normală a miocitelor este legată de pierderea miocitelor cardiace. După cum am văzut, pierderea miocitelor poate apărea în mod acut (de exemplu, în urma unui infarct miocardic sau cronic în timpul procesului de remodelare prin moartea celulelor necrotice sau apoptotice). Oricum ar fi, pierderea miocitelor care rezultă într-o cameră LV cu pereţi subţiri şi dilatată, cu creşterea concomitentă a stresului peretelui, ar putea dezvolta o disfuncţie a pompei, independent de funcţia contractilă a miocitelor. Un al doilea mecanism posibil este legat de ruperea crescută a colagenului şi pierderea suporturilor de colagen care conectează miocitele individuale (vezi Figura 15-8). Acest lucru ar avea efectul de sub-legare a miocitelor, prevenind ca forţa generată de miocitele care se contractează în mod normal să fie transmise la perete, rezultând o performanţă sistolica globală redusă. Un studiu recent conceput pentru a testa această ipoteză la muşchii papilari izolaţi de la şobolani normali şi la pisici hipertrofiate cu suprasolicitare de presiune a constatat că perturbarea acută a colagenului fibrilar ECM, de către MMP activată de plasmină, a dus la o reducere severă a generării de forţă. contracţia cardiomiocitelor în dezvoltarea forţei miocardice şi această întrerupere a ECM ar putea explica performanţa sistolică VS deprimată, în ciuda prezenţei funcţiei contractile normale a miocitelor.

MODIFICĂRI ÎN STRUCTURA ŞI FUNCŢIA GLOBALĂ

Efectele mecanice ale remodelării VS au pus în mişcare mai multe consecinţe dăunătoare auto-susţinute. Pe măsură ce ventriculul se măreşte, geometria VS se modifică de la o elipsă prolata normală la o formă sferică sau globulară dezavantajoasă din punct de vedere mecanic (Figura 15-9). Rezultatul este o creştere a stresului peretelui meridional228, o distribuţie anormală a scurtării fibrelor, o creştere a consumului de oxigen228,229 şi o bioenergetică anormală a miocardului.214 Forma sferică a ventriculului stâng duce la dilatarea inelului atrioventricular şi la întinderea muşchilor papilari, ceea ce duce la scăderea funcţională a mitrală23. ieşire. Mai mult decât atât, volumul şi presiunea finală diastolică mare a VS promovează ischemia subendocardică care agravează disfuncţia VS şi activarea neurohormonală, scade capacitatea de efort231 şi creşte riscul de aritmii ventriculare.232 Astfel se iniţiază o spirală descendentă de agravare a insuficienţei cardiace care se termină cu moartea pacientului.

ECHO LV Masa 206 g  ECHO LV Masa 288 g

Masă/vol, 1,1; fără MR Mass/vol, 0,9; 3+ Domnule

**FIGURA 15-9 Remodelarea ventricularului stâng (LV) în timp. Angiografia ventriculară stângă în proiecţia oblică anterioară dreaptă a unui pacient la 1 lună după infarct miocardic acut (martie 1996) şi 2 ani mai târziu (aprilie 1998). Reţineţi că la 2 ani după infarct, volumul telediastolic (EDV) a fost de trei ori normal, volumul telesistolic (ESV) a fost de cinci ori normal, volumul stroke (SV) a fost scăzut şi a existat o scădere suplimentară a fracţiei de ejecţie (FE). A existat o scădere a raportului masa-volum ventriculară în timp, sugerând o creştere suplimentară a tensiunii pe perete. Forma globulară a contribuit la insuficienţa mitrală severă.**

BAZELE STRUCTURALE ALE INSUFICIENTEI CARDIACA

În discuţia anterioară am văzut că dezvoltarea şi agravarea insuficienţei cardiace clinice este legată de dilatarea ventriculară progresivă. S-a sugerat că, pe măsură ce ventriculul se dilată, poate exista o reducere obligatorie a scurtării miocardice sau a fracţiei de ejecţie pentru a menţine un volum de ejecţie optim.233 O fracţie de ejecţie nemodificată dintr-un ventricul stâng dilatat ar putea elibera un volum mare şi potenţial dăunător în sistemul vascular. Mecanismele homeostatice responsabile pentru un astfel de model conceptual nu sunt clare, dar pot fi legate de prevenirea unei presiuni mari a pulsului de a deteriora sistemul vascular. Conform acestui punct de vedere, modificările structurale ale arhitecturii VS şi creşterea volumului VS sunt anomaliile primare care au ca rezultat mişcarea redusă a peretelui, mandatată pentru a genera un volum de stroke normal dintr-un volum mare end-diastolic.233 Prin urmare, această vedere contestă conceptul tradiţional conform căruia disfuncţia contractilă duce la dilatarea camerei. Faptul că volumul stroke este, în general, menţinut constant, deşi la un nivel mai scăzut decât normal, pe o gamă relativ mare de volume telediastolice susţine această ipoteză (Figura 15-10).

REMODELARE COMPENSATORIE VERSUS MALADAPTIVĂ

O întrebare fundamentală care trebuie abordată înainte de a începe o strategie de inversare a remodelării miocardice hipertrofice şi structurale este dacă remodelarea este bună sau rea. De multe ori se face distincţia între un proces compensator (adaptativ) şi unul decompensator (maladaptativ). Organismul nu este dotat cu niciun mecanism care să facă distincţia între efectul răspunsului său la un stimul acut şi efectele finale ale acelui răspuns atunci când stimulul este menţinut pe o perioadă prelungită de timp. O componentă adaptivă permite inimii să menţină funcţia ca răspuns la suprasolicitarea presiunii sau a volumului în faza acută a leziunii cardiace.234 Distensia acută a miocardului viabil şi funcţionarea mecanismului Frank-Starling, printr-o creştere a lungimii sarcomerului, sunt, prin urmare, răspunsuri benefice cu totul adecvate. De asemenea, creşterea activităţii cronotrope şi inotrope prin stimularea receptorilor adrenergici care tinde să menţină funcţia pompei în timpul pierderii bruşte a ţesutului contractil poate fi considerată compensatorie. Dilatarea progresivă a ventriculului stâng după infarctul miocardic poate ajuta, de asemenea, la menţinerea volumului vascular cerebral

faţa funcţiei contractile reduse şi a fost considerat un răspuns adaptativ şi compensator.3-235 În aceste circumstanţe, totuşi, o creştere a volumului VS nu se datorează întinderii

sarcomerului, ci datorită adăugării de noi sarcomere într-o serie85 şi, prin urmare, nu este un mecanism de creştere a contractilităţii pe baza mecanismului Frank-Starling. O astfel de remodelare progresivă şi dilatare a VS nu se normalizează, dar creşte stresul peretelui şi este asociată cu un prognostic nefavorabil.19,235 În plus, prevenirea dilatării VS foarte precoce cu utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi a p-blocantelor nu are nicio consecinţă hemodinamică dăunătoare.236-238 Sharpe şi colab. Remodelarea VS cu iniţierea precoce a inhibitorilor ECA este de fapt asociată cu o creştere mai mare a volumului vascular cerebral în comparaţie cu un placebo. În plus, prevenirea remodelării prin iniţierea precoce a unui inhibitor ECA sau p-blocant, după infarct miocardic, în populaţii selectate cu disfuncţie VS31,34 şi chiar în populaţii neselectate239 este asociată cu o reducere semnificativă a mortalităţii şi morbidităţii. chiar începe şi ar trebui să fie o ţintă pentru terapia agresivă antiremodelare.

În schimb, o creştere a masei ventriculare care ajută la normalizarea stresului peretelui în stenoza aortică şi hipertensiunea arterială poate fi un răspuns compensator adecvat. Deoarece stresul sistolic (postîncărcare) este un factor determinant major al performanţei de ejecţie, normalizarea stresului sistolic ajută la menţinerea unei fracţii de ejecţie normale, generând în acelaşi timp niveluri ridicate de presiune sistolice.12 Cu toate acestea, hipertrofia VS s-a dovedit a fi un factor de risc independent important pentru mortalitate şi morbiditate. pentru a menţine un volum mare, care este necesar de volumul regurgitant. Până când supraîncărcarea iniţială a volumului şi a presiunii este egalată de o hipertrofie adecvată, procesul poate fi considerat adaptativ şi compensator. În cele din urmă, cu dilatarea progresivă are loc o nepotrivire şi procesul devine dezadaptativ şi decompensator, iar insuficienţa cardiacă devine manifestă clinic.242,243 Nu există date care să indice când are loc trecerea de la remodelarea posibilă adaptativă la remodelarea dezadaptativă; se poate aştepta ca o astfel de tranziţie şi cursul ei în timp să varieze foarte mult. Cu toate acestea, odată stabilită dincolo de o anumită fază, este probabil ca remodelarea efectiv

contribuie la progresia insuficienţei cardiace. Astfel, dacă remodelarea este benefică sau dăunătoare nu poate fi privită ca un proces stereotip. Provocarea de azi este de a putea profita de caracteristicile adaptative ale răspunsului hipertrofic în timp ce eliminăm, sau cel puţin minimizând, consecinţele dezadaptative.

REMODELARE INVERSĂ (vezi capitolul 8)

„Remodelarea inversă" este un concept relativ nou, în care dilatarea progresivă a VS şi deteriorarea funcţiei contractile nu sunt pur şi simplu oprite, ci parţial inversate. Două întrebări importante sunt legate de problema remodelării inverse: „Au miocitele capacitatea de a elimina sarcomerei?" şi „Există vreo linie temporală dincolo de care nu se poate realiza remodelarea inversă?" O serie de linii de dovezi din experimente chirurgicale şi farmacologice au confirmat că este posibilă regresia hipertrofiei miocitelor cu îndepărtarea sarcomerelor. Există, totuşi, date insuficiente pentru a aborda a doua întrebare. Se crede că la începutul istoriei naturale a tranziţiei de la hipertrofie la insuficienţă, remodelarea este reversibilă, în timp ce mai târziu, odată cu dezvoltarea fibrozei extinse, acumularea de proteine citoscheletice şi pierderea filamentelor contractile, se instalează un proces

ireversibil.112 S-a demonstrat că mai multe abordări terapeutice pentru insuficienţa cardiacă opresc sau chiar inversează procesul de remodelare.

Abordări farmacologice

Au fost efectuate mai multe studii experimentale, care vizează în primul rând modularea răspunsurilor neurohormonale, pentru a determina dacă remodelarea stabilită a unui ventricul stâng deteriorat ar putea fi inversată farmacologic. Este bine cunoscut faptul că inhibarea sistemului renină-angiotensină îmbunătăţeşte remodelarea cardiacă.244-245 McDonald şi colab.246 au arătat că inhibarea ACE şi blocarea receptorilor ^-adrenergici pot inversa remodelarea ventriculară stabilită într-un model canin de afectare discretă a miocardului. grupurile tratate cu p-blocante comparativ cu grupul martor.246 Tamura şi colab.247 au raportat că administrarea de blocanţi ai receptorilor angiotensinei II de tip 1 a produs o remodelare inversă semnificativă a volumului miocitelor, lungimii şi ariei secţiunii transversale la şobolanii cu insuficienţă cardiacă hipertensivă spontan. În acest studiu, dimensiunile miocitelor au fost reduse sub valorile pretratament, sugerând o remodelare inversă adevărată, mai degrabă decât o progresie pur şi simplu oprită a hipertrofiei miocitelor.247 Xu şi colab.248 au studiat efectul losartanului blocant al receptorului de angiotensină II combinat cu antrenamentul fizic în modelul de şobolan postinfarct şi au demonstrat că antrenamentul după infarct miocardic oferă efectul de remodelare şi remodelare a proteinei cardiace benefice asupra funcţiei genului cardiac. expresii care reglează fibroza miocardică, în timp ce astfel de efecte au fost doar uşor îmbunătăţite prin combinaţia de efort şi losartan.248

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE).

Prima clasă de medicamente care sa dovedit a afecta în mod benefic remodelarea şi rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă au fost inhibitorii ECA. În mai multe studii efectuate atât la pacienţi asimptomatici, cât şi la pacienţi simptomatici cu fracţie de ejecţie redusă, inhibitorii ECA au atenuat creşterea progresivă a volumului telediastolic şi telesistolic.32-236-249-251.

f-blocante

Spre deosebire de inhibitorii ECA care atenuează remodelarea VS, utilizarea p-blocantelor este asociată cu reducerea semnificativă a volumelor ventriculare şi îmbunătăţirea funcţiei globale a VS.

(reverse remodeling).30-31-33-252 S-a demonstrat că p-blocantele reduc apoptoza miocardică, ceea ce, cel puţin parţial, ar putea explica efectul favorabil asupra remodelării ventriculare.253

Blocante ale receptorilor de aldosteron

S-a demonstrat că blocanţii receptorilor de aldosteron inversează remodelarea VS în urma infarctului miocardic şi la pacienţii CH 15 cu insuficienţă cardiacă.254,255 Studiul 4E-Left

Ventricular Hypertrophy Study256 a utilizat RMN cardiac pentru a compara regresia masei VS de către blocantul selectiv aldosteronului eplerenonă cu pacienţii cu inhibitor ECA de enalapril şi hipertrofie în combinaţie cu ealaprilen şi non-hiper-enalapril. hipertrofie VS. Eplerenona a fost la fel de eficientă ca enalaprilul în regresia hipertrofiei VS şi controlul tensiunii arteriale. Combinaţia de eplerenonă şi enalapril a fost mai eficientă în reducerea masei VS şi a tensiunii arteriale sistolice decât eplerenonul în monoterapie.256 Într-un studiu clinic cu un singur loc, Chan şi colab.257 au demonstrat recent cu rezonanţă magnetică cardiacă în serie (CMR) că adăugarea spironolactonei la candesartan are efecte benefice semnificative la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică moderată la remodelarea VS moderată.

Blocante ale receptorilor de angiotensină

Mai multe studii recente au demonstrat efectul benefic al blocantelor receptorilor de angiotensină (BRA) asupra remodelării VS. În Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), 258.259 terapia cu valsartan a atenuat remodelarea VS.260 Stratificarea după severitatea iniţială a remodelării a arătat că pacienţii cu mărire mai proastă a VS şi funcţie sistolică prezintă cel mai mare risc pentru un eveniment, totuşi par să obţină cel mai mare efect antiremodelare şi beneficiu clinic cu tratamentul cu valsartan261. studiul262 a arătat că reducerea masei VS prin blocarea angiotensinei II a fost independentă de reducerea tensiunii arteriale, ceea ce indică faptul că inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron a adăugat beneficii dincolo de controlul tensiunii arteriale.262

Combinaţie dinitrat de izosorbid/hidralazină

În primul studiu privind Vasodilatator-Heart Failure Trial (V-HeFT-I), dinitratul de izosorbid 263 combinat cu terapia cu hidralazină în comparaţie cu placebo la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi numai cu digoxină şi diuretic a dus la o creştere susţinută a fracţiei de ejecţie VS care a fost asociată cantitativ cu o supravieţuire îmbunătăţită. a inhibitorilor ACE şi p-blocantelor.264,265

Transplantul de celule (vezi capitolul 4)

Ultimul deceniu a cunoscut o explozie a activităţii în domeniul transplantului de celule după leziuni miocardice. Primul studiu de control care foloseşte celule stem din măduva osoasă a fost publicat de Strauer şi colab. în 2002.266 Zece pacienţi au fost trataţi cu celule mononucleare intracoronare de măduvă osoasă (BMMNC) timp de 7 zile după ce au suferit un infarct miocardic. Trei luni mai târziu, pacienţii trataţi au prezentat o scădere a dimensiunii infarctului în comparaţie cu martorii. Acest studiu a fost urmat de studiul TOPCARE-AMI (Transplantation Of Progenitor Cells And Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarct), care a evidenţiat îmbunătăţirea funcţiei ventriculare după tratamentul fie cu BMMNC, fie cu celule progenitoare endoteliale circulante. îmbunătăţirea funcţiei ventriculare la pacienţii cu infarct miocardic după tratamentul cu BMMNC; totuşi, acest efect nu a fost susţinut la 18 luni.269,270 Cele mai mari două studii randomizate,

ASTAMI271 şi Repair-AMI,272 au fost publicate în 2006. Folosind protocoale similare, studiul ASTAMI nu a arătat niciun

**244 ameliorarea FEVS la 6 luni, în timp ce Repair-AMI a arătat o creştere cu 5,5% a FEVS medie în grupul tratat**

Am comparat cu 3% la controlul la 4 luni.271-272 Grupul tratat cu BMMNC din studiul Repair-AMI a demonstrat, de asemenea, o scădere semnificativă statistic a criteriului final combinat de deces, recurenţă a infarctului miocardic şi spitalizare CH 15 pentru insuficienţă cardiacă; cu toate acestea, rata generală a evenimentelor în ambele grupuri a fost scăzută (12 evenimente în grupul de control, 2 evenimente în grupul tratat).272 Astfel, nu există un consens dacă terapia celulară funcţionează. Sunt necesare studii clinice bine concepute pentru a defini în continuare cea mai bună populaţie de celule care trebuie utilizată, tehnica de livrare şi momentul cel mai adecvat al terapiei celulare după un infarct miocardic acut.

Abordări chirurgicale (vezi capitolul 55)

Au fost dezvoltate mai multe proceduri chirurgicale „convenţionale" pentru a inversa cercul vicios al remodelării ventriculare care însoţeşte insuficienţa cardiacă sistolica, cu scopul de a îmbunătăţi simptomele şi supravieţuirea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Detaliile celor mai obişnuite metode chirurgicale utilizate în prezent pentru a opri sau inversa remodelarea cardiacă depăşesc domeniul de aplicare al acestui capitol şi sunt discutate în altă parte.273 În 2002, Institutul Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge a finanţat studiul Tratamentul chirurgical al insuficienţei cardiace ischemice (STICH)275 pentru a aborda două întrebări stringente de gestionare a pacienţilor cu insuficienţă arterială coronariană presantă cu insuficienţă arterială coronariană. şi disfuncţie ventriculară stângă. În primul rând, este chirurgia contemporană de bypass coronarian (CABG) superioară terapiei medicale contemporane în prelungirea supravieţuirii la aceşti pacienţi? În al doilea rând, printre pacienţii cu disfuncţie semnificativă a peretelui anterior VS, adăugarea reconstrucţiei ventriculare chirurgicale la CABG îmbunătăţeşte supravieţuirea fără spitalizare? Rezultatele primare ale primei ipoteze sunt de aşteptat să fie publicate în 2011. Rezultatele rezultatelor primare ale celei de-a doua ipoteze au fost publicate recent şi au arătat că adăugarea reconstrucţiei ventriculare chirurgicale la CABG a redus volumul ventricularului stâng, în comparaţie cu CABG singur. Totuşi, această modificare anatomică nu a fost asociată cu o îmbunătăţire mai mare a simptomelor sau toleranţei la efort sau cu o reducere a ratei de deces sau spitalizare pentru cauze cardiace.275

Îndepărtarea stresului hemodinamic la pacienţii fie cu stenoză aortică, fie cu insuficienţă aortică după înlocuirea valvei aortice s-a dovedit a fi asociată cu o îmbunătăţire hemodinamică semnificativă şi o scădere a masei VS.276 Villari şi colab.277 au analizat rezultatele hemodinamice şi biopsiei ale VS înainte şi după înlocuirea valvei aortice la pacienţii cu boală de valvă aortică. Aceşti pacienţi au avut iniţial hipertrofie masivă a VS şi depunere severă de colagen. Rezultatele au demonstrat că aproape normalizarea încărcăturii sistolice determină o reducere rapidă a hipertrofiei miocitelor şi a masei VS în câteva săptămâni după înlocuirea valvei.277 În această fază incipientă a regresiei

hipertrofiei miocitelor, s-au observat puţine modificări în colagen şi matrice. Cu toate acestea, după luni şi ani de la înlocuirea valvei, a avut loc regresia fibrozei interstiţiale, ducând la aproape normalizarea atât a masei musculare, cât şi a conţinutului de ţesut fibros. Această regresie rapidă iniţială a hipertrofiei şi regresia ulterioară a fibrozei a fost însoţită de o îmbunătăţire a funcţiei ventriculare şi a capacităţii de efort.277 Într-un model experimental de fistulă aorto-cavă la şobolani, Gerdes şi colab.278 au demonstrat că miocitele posedă maşinaria necesară pentru a îndepărta sarcomerei recent adăugaţi într-o serie, returnând funcţia alterată a pompei şi valorile ventriculare dilatate27.

Există acum dovezi convingătoare că descărcarea prelungită, aproape completă a ventriculului stâng cu utilizarea unui LVAD este asociată cu reducerea apoptozei miocardice279 şi remodelarea structurală inversă95,280-282 care poate fi însoţită de îmbunătăţirea funcţională.283-285 Cu toate acestea, recuperarea care este suficientă pentru a permite explantarea dispozitivului a fost suficientă pentru a permite doar 2%45 observare. pacienţi din diverse serii,286-291 cu o incidenţă relativ mare a recidivei precoce.286 Birks şi colab.292 au combinat recent terapia mecanică şi farmacologică (adăugarea agonistului de receptori adrenergici |32 clenbuterol la terapia standard pentru insuficienţă cardiacă) la 15 pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă datorată frecvenţei crescute de remodelare a cardiopatiei neischemice şi reversare a cardiopatiei susţinute. şi insuficienţa cardiacă.292 Reproductibilitatea şi durabilitatea acestor constatări cu un singur centru, precum şi mecanismele care contribuie la constatări, necesită studii suplimentare pe diferite grupuri de pacienţi.

Abordarea resincronizării cardiace

(vezi capitolul 47)

Efectele benefice ale terapiei de resincronizare cardiacă (CRT) asupra supravieţuirii, clasa funcţională a New York Heart Association (NYHA), capacitatea de efort şi calitatea vieţii sunt asociate cu o îmbunătăţire semnificativă a remodelării VS încă de la 1 lună după implantarea dispozitivului,293-295 cu o reducere progresivă suplimentară a volumelor VS peste 1 an la pacienţi selectaţi.296,297 a demonstrat o reducere precoce şi susţinută a NT-pro-BNP cu CRT care s-a corelat cu îmbunătăţirea dimensiunii VS şi a fracţiei de ejecţie şi a insuficienţei mitrale.298

Dispozitive de constrângere cardiacă

Studiile preclinice au demonstrat că izolarea ventriculară pasivă cu dispozitive de constrângere cardiacă opreşte remodelarea ventriculară progresivă299-301 şi îmbunătăţeşte funcţia şi structura miocitelor, aşa cum se caracterizează prin contracţia şi relaxarea miocitelor îmbunătăţite, scăderea hipertrofiei miocitelor şi scăderea fibrozei interstiţiale299,301. modifică geometria VS şi structura miocardică după infarctul miocardic.302-304 Studiile clinice au arătat ameliorarea simptomelor şi îmbunătăţirea dimensiunilor camerei ventriculului stâng şi a fracţiei de ejecţie cu dispozitivul de suport cardiac Acorn CorCap.305,306.

Abordarea antrenamentului cu exerciţii (vezi capitolul 57)

Deşi există din ce în ce mai multe dovezi că antrenamentul fizic poate modifica în mod benefic cursul remodelării post-infarct miocardic şi morbiditatea şi mortalitatea aferente acesteia,307-309 întrebarea când să începeţi antrenamentul după infarct miocardic rămâne controversată. Studiile experimentale folosind un model de şobolan cu infarct miocardic transmural au arătat că exerciţiul care începe la 24 de ore până la 7 zile după infarctul miocardic are ca rezultat subţierea şi extinderea infarctului. Wan şi colab.314 au căutat să determine dacă începerea exerciţiului la 1 sau 6 săptămâni după infarctul miocardic ar afecta remodelarea miocardică în mod diferit şi au descoperit că exerciţiul care începe devreme sau târziu după infarctul miocardic afectează remodelarea miocardică şi funcţionarea în mod similar314.

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, s-a dovedit că antrenamentul fizic îmbunătăţeşte consumul maxim de oxigen, forţa musculară şi masa, clasa funcţională NYHA, calitatea vieţii şi supravieţuirea. în capacitatea de efort.320 Antrenamentul fizic este acum recomandat pentru pacienţii cu simptome de insuficienţă cardiacă uşoare până la moderate.321,322 Haykowsky şi colab.323 au efectuat o meta-analiză pentru a determina

efectul antrenamentului cu exerciţii şi al tipului de exerciţiu (aerobic vs. forţă vs. antrenament combinat) asupra remodelării VS în insuficienţa cardiacă şi a constatat că, în timp ce antrenamentul aerobic inversează pacienţii cu remodelare VS la indivizi stabili clinic cu insuficienţă cardiacă, acest beneficiu nu a fost confirmat cu antrenamentul aerobic şi de forţă combinat.323.

REMODELARE VENTRICULARĂ

CA UN ENDPOINT SURROGAT

IN INSUFICIENTA CARDIACA

Există acum un număr mare de dovezi care indică faptul că remodelarea ventriculară este asociată în mod independent cu rezultate clinice adverse şi, mai important, că agenţii care au efecte benefice în insuficienţa cardiacă, de asemenea, atenuează sau inversează remodelarea ventriculară, în timp ce agenţii care nu au reuşit să îmbunătăţească rezultatele clinice fie nu au avut niciun efect asupra remodelării, fie au fost asociaţi cu remodelarea adversă. Considerăm că aceste constatări sunt suficiente pentru a justifica luarea în considerare a impactului unei intervenţii terapeutice asupra remodelării ventriculare, împreună cu alte constatări, ca dovezi credibile în sprijinul unei afirmaţii pentru rezultate clinice îmbunătăţite.4-35.

O serie de studii au demonstrat o corelaţie puternică, independentă între dilatarea ventriculară şi mortalitatea ulterioară, în special în rândul pacienţilor care au suferit un infarct miocardic.15-19-251-324 Într-o meta-analiză, Kramer şi colab.325 au revizuit 25 de studii de terapie cu medicamente/dispozitive şi 88 de studii de remodelare ale pacienţilor cu aceeaşi magnitudine, dacă au examinat aceeaşi magnitudine LV. a efectelor de

remodelare este asociată cu ratele impare de deces în toate terapiile sunt favorabile, neutre sau adverse. Ei au descoperit că raportul de şanse pentru deces în studiile de mortalitate a fost corelat cu efectul medicamentului/dispozitivului asupra FE VS (r=-0,51, p<0,001, EDV (r=0,44, p=0,002) şi ESV (r=0,48, p=0,002). şi cu scăderi medii ale EDV şi ESV în studiile de remodelare Aceste date arată că la pacienţii cu disfuncţie VS, efectele terapeutice pe termen scurt ale unui medicament sau dispozitiv asupra remodelării VS sunt asociate cu efecte pe termen mai lung asupra mortalităţii în studiile precoce Vasodilatator-insuficienţă cardiacă, combinaţia V-hidral-hezine-april şi FT. a încetinit remodelarea în comparaţie cu un placebo şi a îmbunătăţit supravieţuirea, în timp ce prazosinul nu a avut niciun efect asupra remodelării sau a rezultatelor.263

Tabelul 15-2 compară efectul unui anumit medicament asupra remodelării ventriculare şi asupra rezultatelor clinice. În fiecare caz, efectele de supravieţuire, necunoscute la momentul în care au fost achiziţionate datele volumetrice, au fost paralele cu modificările remodelării ventriculare. În braţele de tratament şi prevenire ale Studiilor privind disfuncţia ventriculară stângă, amploarea relativă a unui inhibitor ECA faţă de un placebo la remodelarea ventriculară a aproximat mărimea relativă a beneficiului asupra rezultatelor în cadrul aceleiaşi populaţii. CR/XL pe ventriculul stâng observat în substudiul RMN33 a fost paralel cu scăderea mortalităţii ca urmare a agravării insuficienţei cardiace.328 În studiul Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN), carvedilolul a avut un efect benefic asupra remodelării ventriculare31 şi a redus mortalitatea după toate cauzele şi la pacienţii cu funcţiune cardiovasculară237. infarctul miocardic. Într-o meta-analiză, carvedilolul a arătat beneficii mai mari asupra remodelării VS în comparaţie cu metoprolol cu eliberare imediată329, o descoperire care a anticipat rezultatele ulterioare ale studiului COMET, care arată o supravieţuire îmbunătăţită la pacienţii randomizaţi la carvedilol, în comparaţie cu cei randomizaţi la eliberare imediată. (RALES) a arătat o reducere cu 30% a mortalităţii cu spironolactonă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată.331 Un studiu ulterior a arătat o îmbunătăţire a volumului şi masei VS cu spironolactonă.255 În AHeFTt, terapia cu o combinaţie de dinitrat de izosorbid/hidralazină a dus la regresia la pacienţii cu insuficienţă cardiacă remodelată VS şi creşterea supravieţuirii cu insuficienţă cardiacă avansată262. s-a observat iniţial că creşte volumele ventriculare332 şi mai târziu s-a dovedit a fi asociat cu o mortalitate în exces.333 Sa constatat iniţial că blocantul receptorilor de angiotensină losartanul are o tendinţă adversă asupra volumelor VS în comparaţie cu inhibitorul ECA captopril,334 şi inhibitorul dublu vasopeptidazei, omapatrilatul a avut un efect echivalent echivalent asupra remodelării VS335. rezultatul ulterior al unui studiu de morbiditate şi mortalitate la scară largă.336-337 În ciuda constatărilor clinice timpurii favorabile,338,339 utilizarea antagoniştilor receptorilor de endotelină a fost asociată cu efecte neutre până la adverse asupra rezultatelor clinice şi nici un beneficiu asupra volumului sau masei VS. remodelarea la modelul de şobolan.341 În studiul privind eficacitatea antagonismului vasopresinei în insuficienţa cardiacă cu studiul Tolvaptan (EVEREST), tolvaptanul iniţiat pentru tratamentul acut al pacienţilor spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă nu a avut niciun efect asupra mortalităţii pe termen lung sau a morbidităţii asociate insuficienţei cardiace.

efect,251,263, întărind în continuare rolul remodelării ca marker surogat în insuficienţa cardiacă.

Evaluarea neinvazivă a remodelării ventriculare stângi (vezi capitolul 36)

De la metodele iniţiale bazate pe angiografie pentru evaluarea remodelării ventriculare la om, au fost dezvoltate o varietate de tehnici care au fost utilizate pentru evaluarea dimensiunii, formei şi funcţiei ventriculare atât pentru studii clinice, cât şi pentru studii. Ecocardiografia bidimensională a apărut ca metoda de diagnostic neinvazivă predominantă pentru uz clinic în evaluarea funcţiei VS; această modalitate a devenit cea mai utilizată tehnică pentru evaluarea remodelării ventriculare. Cu toate acestea, tehnicile nucleare care s-au dovedit atât fiabile, cât şi foarte reproductibile au fost, de asemenea, utilizate într-un cadru clinic şi de cercetare şi, mai recent, imagistica CMR a oferit potenţialul de a obţine imagini extrem de de înaltă calitate ale inimii la rezoluţie mult mai mare decât oricare dintre celelalte tehnici.

Ecocardiografie

Spre deosebire de RMN cardiac, ecocardiografia nu este o adevărată tehnică tomografică; imaginea obţinută şi măsurătorile făcute din imagine sunt dependente de planul imagistic ales de ecografist. Măsurile tridimensionale ale dimensiunii ventriculare - cum ar fi volumul ventricular - nu sunt niciodată derivate direct din imaginile ecocardiografice, ci sunt estimate pe baza unor formule care fac presupuneri despre forma ventriculară. Calculele volumului ventricular sunt de obicei derivate din imagini 2D şi se bazează pe unele ipoteze despre geometria ventriculară. Abordările care fac cele mai puţine ipoteze despre geometria ventriculară - cum ar fi metoda modificată a regulii lui Simpson - oferă cele mai precise estimări ale volumului ventricular.343 Cu toate acestea, greşelile făcute la trasarea unui contur ventricular 2-D sunt amplificate atunci când se calculează volumele.

Reproductibilitatea ecocardiografiei pentru măsurarea dimensiunilor VS, a masei şi a fracţiei de ejecţie a fost studiată folosind o varietate de modele de studiu şi metode statistice. Prin urmare valoarea prin care

Masa şi volumul VS trebuie să se modifice pentru a depăşi variabilitatea metodologică la examinarea secvenţială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în cadrul unui studiu multicentric nu este bine stabilit.

Examenul ecocardiografic neinvaziv este standardizat în întreaga lume şi poate fi efectuat în aproape toate centrele medicale. Tehnica este relativ ieftină, mai ales în comparaţie cu tehnicile angiografice mai invazive sau bazate pe RMN. În sfârşit, ecocardiografia poate oferi informaţii suplimentare despre funcţia valvulară cardiacă şi funcţia diastolică care sunt greu de obţinut cu alte modalităţi. Cu toate acestea, această tehnică suferă de o variaţie marcată a calităţii imaginii care nu poate fi prezisă şi aproximativ 10% până la 15% dintre pacienţi nu pot fi fotografiaţi în mod adecvat în scopuri cantitative. Din aceste motive, reproductibilitatea şi acurateţea generală a ecocardiografiei pot să nu fie la fel de ridicate ca unele dintre celelalte tehnici disponibile.

## Ventriculografia cu radionuclizi

Ventriculografia cu radionuclizi este o tehnică de încredere pentru măsurarea fracţiei de ejecţie VS.346 Numărările de radionuclizi corectate în funcţie de fundal într-o regiune de interes sunt utilizate pentru a determina fracţia de ejecţie fără a fi nevoie să se determine volume absolute. Cu toate acestea, calculul volumului absolut VS s-a dovedit mai complex, necesitând mai multe corecţii şi ipoteze cu privire la relaţia dintre activitatea de numărare măsurată într-o imagine 2D a ventriculului stâng şi volumul absolut.

Un punct forte al tehnicii de ventriculografie cu radionuclizi este reproductibilitatea substanţială şi variabilitatea scăzută intraobservator şi interobservator care au fost raportate în literatură. Mai multe studii au evaluat reproductibilitatea ventriculografiei cu radionuclizi atât la subiecţii normali, cât şi la pacienţii cu boli de inimă. Upton et al347 au determinat variabilitatea intrinsecă a măsurătorilor radionuclizilor ale funcţiei VS în repaus şi în timpul efortului la 10 subiecţi normali. Variabilitatea interobservator pentru fracţia de ejecţie (2,1 ± 1,0%) şi pentru volumul telediastolic (7,5 ± 4,7 mL) în repaus au fost considerabil mai mici decât cele raportate în studiile care utilizează ventriculografia cu contrast. la niveluri de încredere de 95%, fracţia de ejecţie repetată nu trebuie să varieze cu mai mult de 8% în repaus şi 5% în timpul efortului. S-a sugerat că este necesară o diferenţă în volumul final diastolic de cel puţin 20 ml între studiile de repaus şi efort pentru ca modificarea să fie considerată semnificativă.347 O variabilitate similară a fracţiei de ejecţie de 4,4 ± 3,6% a fost raportată de Marshall şi colab.350 la 20 de pacienţi cu boală cardiacă care au avut trei ventriculograme cu radionuclizi de repaus, separate de 4,3 zile în medie. Numeroase studii care utilizează tehnici cu radionuclizi au documentat că modificările volumelor VS la pacienţii cu insuficienţă cardiacă determinate prin tehnica ventriculografiei cu radionuclizi par să reflecte modificări pe termen lung în istoria naturală observate cu aceeaşi terapie medicamentoasă (vezi Tabelul 15-2). Astfel, ventriculografia cu radionuclizi permite o evaluare relativ precisă, reproductibilă a modificărilor seriale ale volumetricei VS, potrivită pentru analiza în studiile clinice de noi terapii în insuficienţa cardiacă şi alte boli cardiovasculare. Este mai puţin costisitor decât ecocardiografia Doppler sau RMN şi este posibil disponibil pe scară largă (cel puţin în Statele Unite), deşi tehnicile volumetrice exacte nu mai sunt practicate pe scară largă în scopuri de îngrijire pur clinică. Un dezavantaj al tehnicii cu radionuclizi este că analiza volumelor ventriculare drepte şi stângi nu este efectuată în mod obişnuit în majoritatea laboratoarelor clinice de radionuclizi. Mai mult, tehnicile de ventriculografie cu radionuclizi necesită o atenţie meticuloasă la detalii şi o corecţie pentru atenuare.

## Imagistica prin rezonanţă magnetică

În ultimii ani, două tehnici tomografice au fost aplicate din ce în ce mai mult pentru diagnosticarea bolilor cardiovasculare şi cuantificarea dimensiunilor şi funcţiei cardiace. Aceste tehnici, tomografia computerizată ultrarapidă şi RMN, ar putea obţine imagini tomografice la mai multe niveluri, cuprinzând întreaga inimă şi, prin urmare, ar putea produce un set de date 3D. Tomografia computerizată are, totuşi, unele dezavantaje majore prin aceea că necesită perfuzie rapidă de material de contrast intravenos şi expune pacienţii

la radiaţii, ambele având un element de risc.351,352 RMN-ul nu are aceste limitări şi poate fi efectuat în orice plan imagistic astfel încât să se producă un set de date paralel sau perpendicular pe axa lungă a ventriculului. Deoarece este achiziţionat un set de date 3D, pot fi obţinute măsurători precise ale volumului şi masei VS.346

RMN-ul cardiovascular a devenit efectiv un standard de referinţă pentru cuantificarea volumelor şi funcţiei ventriculare şi pentru măsurarea sarcinii cicatricilor miocardice după

infarct. Imagistica intensificării tardive a gadoliniului şi obstrucţiei microvasculare oferă informaţii de prognostic puternice pentru identificarea pacienţilor care ar beneficia de terapia antiremodelare.353 RMN-ul cu contrast poate caracteriza infarctul miocardic acut cu două modele bine definite îmbunătăţite cu contrast, după cum urmează: (1) imagini de prim pas efectuate imediat după injecţie cu contrast redus sau deseori demonstrate în zonele de contrast de injecţie cu contrast redus. miezul endocardic al infarctului, corespunzător obstrucţiei microvasculare,354-355 şi (2) imaginile întârziate (10 până la 20 de minute după injectarea de contrast) demonstrează o hiperintensificare a semnalului regional, corespunzătoare necrozei miocardice.356 O combinaţie de RMN de perfuzie cu substanţă de contrast cu date funcţionale ar putea fi utilă pentru identificarea permanentă a viabilităţii miocardice. miocardul din segmentele disfuncţionale care îşi revine funcţia contractilă şi contribuie la volumul vascular cerebral după infarctul miocardic.354-355-357-358 RMN-ul permite studiul deformării miocardice şi evoluţia deformarii în regiuni precise ale miocardului cu niveluri ridicate de reproductibilitate şi combinaţie de precizie şi întârziere a datelor obţinute. etichetarea imaginilor permite o monitorizare precisă a variaţiilor funcţionale din diferitele regiuni.361

RMN-ul este considerat acum tehnica de referinţă pentru evaluarea non-invazivă a dimensiunilor VS-masă şi funcţie. Această metodă este precisă cu aproximativ 2%362 şi, deoarece este foarte reproductibilă, oferă un mijloc ideal de evaluare în serie a progresiei bolii sau a răspunsului la tratament la un pacient în parte.363 IRM s-a dovedit a fi superioară ecocardiografiei - ventriculografia cu contrast - şi ventriculografia cu radionuclizi în ceea ce priveşte acurateţea-364-365 şi pentru reproductibilitatea interobservatorului şi a fracţiunii de interjecţie a cavităţii LV şi a studiului de masă. atât la inimile normale, cât şi la cele bolnave-366-368 inclusiv la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.369 În scopuri de cercetare- aceasta are ca rezultat o reducere considerabilă a dimensiunii eşantionului necesar pentru a arăta o anumită modificare- în comparaţie cu ecocardiografia. Bellenger şi colegii370 au raportat că pentru a demonstra o diferenţă de 10 ml în volumele diastolice şi telesistolice şi o diferenţă de 10 g de masă cu putere de 90% şi valoare p de 0,05 - ar fi necesari doar 12-10- şi 9 pacienţi folosind RMN, în comparaţie cu o dimensiune a eşantionului de 97-1903 şi cardiografie pentru pacienţii 2-190-. Descoperiri similare au fost raportate şi la pacienţii cu hipertensiune arterială.371 Astfel, datorită preciziei bune şi reproductibilităţii superioare, RMN-ul poate fi considerat standardul de

aur pentru cuantificarea masei VS - dimensiunile - şi fracţia de ejecţie. Chiar dacă această metodă poate fi mai costisitoare decât ecocardiografia 2D - reproductibilitatea sa mai mare o poate face potrivită pentru studii de cercetare în care costul mai mare ar putea fi compensat de economiile din recrutarea şi studierea mai puţini pacienţi. Combinaţia de îmbunătăţire cu gadoliniu-perfuzie şi imagistica cinematografică ar trebui să facă RMN modalitatea de elecţie în evaluarea disfuncţiei şi remodelării VS.

Mai mulţi factori limitează utilizarea de rutină a RMN pentru evaluarea bolilor cardiovasculare - inclusiv accesul limitat la imaginile RMN - costul studiilor - şi durata procedurii necesare pentru a obține imagini ale întregii inimi. Claustrofobia este o problemă la unii pacienți, dar poate fi rezolvată cu noile scanere cu fețe deschise. Contraindicațiile absolute pentru RMN sunt puține, dar pacienții cu dispozitive implantabile, cum ar fi stimulatoare cardiace și defibrilatoare - implanturi cohleare - și clipuri pentru anevrism cerebral, de obicei, nu pot fi scanați decât în circumstanțe foarte controlate și urgente din punct de vedere clinic.372

CONCLUZII

Remodelarea ventriculară este un proces complex care rezultă din interacţiunile dintre leziunea miocardică inițială sau alterarea condițiilor de încărcare şi multiplii factori mecanici şi neurohormonali care sunt capabili să modifice fenotipul cardiomiocitelor şi să inducă modificări în matricea extracelulară. Hipertrofia miocitelor - necroza celulară şi apoptoza - fibroza interstițială - şi degradarea colagenului sunt caracteristicile majore ale remodelării miocardice. Fiecare dintre aceste componente ale procesului de remodelare contribuie în mod important la dezvoltarea şi progresia insuficienței cardiace. La nivelul camerei ventriculare remodelarea se referă la modificări ale geometriei ventriculare - volum şi masă. Deşi inițial poate fi compensatorie în anumite condiții de suprasarcină de presiune şi volum - remodelarea ventriculară progresivă este în cele din urmă un proces dezadaptativ - contribuind la progresia insuficienței cardiace simptomatice şi la un rezultat advers. După infarctul miocardic acut - totuşi - hipertrofia progresivă şi remodelarea miocardului neinfarctat pot fi dăunătoare de la început. Remodelarea ventriculară devine o ţintă terapeutică importantă şi un obiectiv surogat credibil în insuficienţa cardiacă. O varietate de tehnici neinvazive au fost utilizate pentru evaluarea remodelării ventriculare - imagistica CMR fiind standardul de aur pentru cuantificarea masei VS - dimensiunile - şi fracţia de ejecţie. S-a demonstrat că tratamentul cu scopul de a încetini sau inversa remodelarea îmbunătățește rezultatul pe termen lung. Remodelarea ventriculului dilatat eşuat poate fi, de asemenea, parţial inversată atunci când inimile sunt „odihnite” folosind LVAD- dar este clar că terapia disponibilă în prezent rămâne paliativă. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a identifica procesele moleculare responsabile de remodelare şi pentru a îmbunătăți modalitățile de a inhiba acest răspuns de creştere dezadaptativ.

DIRECȚII VITORIALE

Un efort enorm a fost îndreptat spre identificarea de noi strategii terapeutice cu eficacitate pe termen lung în insuficienţa cardiacă. Calea este plină de succese şi eşecuri - 4, dar

progresele în biologia miocardului - cercetarea celulelor stem - dezvoltări farmacologice - şi dispozitivele mecanice sunt promiţătoare pentru tratamente viitoare. O înţelegere cuprinzătoare a remodelării ventriculare va fi obligatorie, deoarece reflectă mecanismele de bază ale dezvoltării şi progresiei insuficienţei cardiace. Deşi mai multe studii au documentat că intervenţiile care au efecte benefice în insuficienţa cardiacă, de asemenea, atenuează sau inversează remodelarea ventriculară şi că cele care nu reuşesc să îmbunătăţească rezultatele clinice fie nu au niciun efect asupra remodelării, fie au fost asociate cu remodelarea adversă - puţine studii au examinat mecanismul prin care este mediată remodelarea inversă a VS. Rămân întrebări dacă inversarea remodelării structurale a miocitelor este însoţită de normalizarea biologiei miocitelor care se defectează şi care sunt mecanismele modificărilor la nivelul miocitelor. Cercetările ulterioare ar trebui să se concentreze asupra mecanismelor moleculare şi celulare implicate în remodelarea adversă şi inversă şi pe optimizarea terapiilor pentru a preveni remodelarea şi identificarea grupurilor de pacienţi adecvate de vizat. Rămân provocări majore, dar pacienţii cu boli de inimă sunt probabil să beneficieze de pe urma acestor eforturi.

REFERINȚE


Eaton- LW- Weiss- JL- Bulkley- BH- şi colab. (1979). Dilataţia cardiacă regională după infarct miocardic acut: recunoaştere prin ecocardiografie bidimensională. N Engl J Med- 300(2)- 57-62.

Erlebacher- JA- Weiss- JL- Eaton- LW- et al. (1982). Efectele tardive ale dilataţiei infarctului acut asupra dimensiunii inimii: un studiu ecocardiografic bidimensional. Am J Cardiol- 49(5)1120-1126.

McKay- RG- Pfeffer- MA- Pasternak- RC- et al. (1986). Remodelarea ventriculară stângă după infarctul miocardic: un corolar al expansiunii infarctului. Circulaţie- 74(4)- 693-702.

Anand- IS- & Florea- VG (2008). Abordări tradiţionale şi noi ale managementului insuficienţei cardiace: succese şi eşecuri. Cardiol Clin- 26(1)- 59-72.

Hill- JA- & Olson- EN (2008). Plasticitatea cardiacă. N Engl J Med- 358(13)- 1370-1380.

Flint- A. (1870). Boli ale inimii (ed 2). Philadelphia: HC Lea.

Osler- W. (1892). Principiile şi practica medicinei. New York: Appleton.

Linzbach, AM (1960). Insuficienţa cardiacă din punct de vedere al anatomiei cantitative. Am J Cardiol, 5, 370-382.

Hood, WP, Jr., Rackley, CE şi Rolett, EL (1968). Stresul de perete în ventriculul stâng uman normal şi hipertrofiat. Am J Cardiol, 22(4), 550-558.

Sandler, H. şi Dodge, HT (1963). Tensiunea ventriculară stângă şi stresul la om. Circ Res, 13, 91-104.

Meerson, FZ (1961). Despre mecanismul hiperfuncţiei compensatorii şi insuficienţei inimii. Cor Vasa, 3, 161-177.

Gunther, S. şi Grossman, W. (1979). Determinanţi ai funcţiei ventriculare în hipertrofia suprasolicitarii presiunii la om. Circulation, 59(4), 679-688.

Huber, D., Grimm, J., Koch, R., şi colab. (1981). Determinanţi ai performanţei de ejecţie în stenoza aortică. Circulation, 94(1), 126-134.

Krayenbuehl, HP, Hess, OM, Ritter, M., et al. (1988). Funcţia sistolică a ventriculului stâng în stenoza aortică. Eur Heart J, 9(suppl E), 19-23.

Hammermeister, KE, DeRouen, TA şi Dodge, HT (1979). Variabile predictive de supravieţuire la pacienţii cu boală coronariană. Selecţia prin analize univariate şi multivariate din evaluările clinice, electrocardiografice, de efort, arteriografice şi angiografice cantitative. Circulation, 59(3), 421-430.

Koren, MJ, Devereux, RB, Casale, PN şi colab. (1991). Relaţia dintre masa şi geometria ventriculului stâng cu morbiditatea şi mortalitatea în hipertensiunea esenţială necomplicată. Ann Intern Med, 114(5), 345-352.

Levy, D., Garrison, RJ, Savage, DD şi colab. (1990). Implicaţiile prognostice ale masei ventriculare stângi determinate ecocardiografic în studiul Framingham Heart Study. N Engl J Med, 322(22), 1561-1566.

Vasan, RS, Larson, MG, Benjamin, EJ, et al. (1997). Dilataţia ventriculară stângă şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă la persoanele fără infarct miocardic. N Engl J Med, 336(19), 1350-1355.

White, HD, Norris, RM, Brown, MA, et al. (1987). Volumul final-sistolic al ventriculului stâng ca determinant major al supravieţuirii după recuperarea după infarctul miocardic. Circulaţie, 76(1), 44-51.

Florea, VG, Mareyev, VY, Samko, AN, et al. (1999). Remodelarea ventriculară stângă: proces frecvent la pacienţii cu diferite tulburări miocardice primare. Int J Cardiol, 68(3), 281-287.

Hutchins, GM şi Bulkley, BH (1978). Expansiunea infarctului versus extensia: două complicaţii diferite ale infarctului miocardic acut. Am J Cardiol, 41(7), 1127-1132.

Hochman, JS şi Bulkley, BH (1982). Extinderea infarctului miocardic acut: un studiu experimental. Circulation, 65(7), 1446-1450.

Weisman, HF, Bush, DE, Mannisi, JA, et al. (1985). Remodelarea cardiacă globală după infarct miocardic acut: un studiu pe modelul şobolanului. J Am Coll Cardiol, 5(6), 1355-1362.

Erlebacher, JA (1985). Remodelarea ventriculară în infarctul miocardic - şobolan şi om. Am J Cardiol, 56(13), 910.

Chanutin, A., & Barksdale, EE (1933). Insuficienţă renală experimentală produsă de nefrectomie parţială. Arch Intern Med, 52, 739-751.

Pfeffer, JM, Pfeffer, MA, Fishbein, MC, et al. (1979). Funcţia şi morfologia cardiacă cu îmbătrânirea la şobolanul spontan hipertensiv. Am J Physiol, 237(4), H461-H468.

Pfeffer, J., Pfeffer, M., Fletcher, P., şi colab. (1979). Modificări ale performanţei cardiace la şobolani cu hipertensiune arterială spontană stabilită. Am J Cardiol, 44(5), 994-998.

Cohn, JN, Ferrari, R. şi Sharpe, N. (2000). Remodelarea cardiacă - concepte şi implicaţii clinice: o lucrare de consens de la un forum internaţional despre remodelarea cardiacă. J Am Coll Cardiol, 35(3), 569-582.

Sutton, MG, & Sharpe, N. (2000). Remodelarea ventriculară stângă după infarct miocardic: fiziopatologie şi terapie. Circulation, 101(25), 2981-2988.

Doughty, RN, Whalley, GA, Gamble, G., şi colab. (1997). Remodelarea ventriculară stângă cu carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă datorată bolii cardiace ischemice. Grupul de colaborare pentru cercetarea insuficienţei cardiace Australia-Noua Zeelandă. J Am Coll Cardiol, 29(5), 1060-1066.

Doughty, RN, Whalley, GA, Walsh, HA, şi colab. (2004). Efectele carvedilolului asupra remodelării ventriculare stângi după infarctul miocardic acut: substudiul ecou CAPRICORN. Circulaţie, 109(2), 201-206.

Greenberg, B., Quinones, MA, Koilpillai, C., şi colab. (1995). Efectele terapiei pe termen lung cu enalapril asupra structurii şi funcţiei cardiace la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă. Rezultatele substudiului de ecocardiografie SOLVD. Circulation, 91(10), 2573-2581.

Groenning, BA, Nilsson, JC, Sondergaard, L., et al. (2000). Efecte antiremodelare asupra ventriculului stâng în timpul beta-blocantei cu metoprolol în tratamentul insuficienţei cardiace cronice. J Am Coll Cardiol, 36(7), 2072-2080.

St John Sutton, M., Pfeffer, MA, Moye, L., şi colab. (1997). Moartea cardiovasculară şi remodelarea ventriculară stângă la doi ani după infarctul miocardic: predictori de bază şi impactul utilizării pe termen lung a captoprilului: informaţii din studiul de supravieţuire şi mărire ventriculară (SAVE). Circulation, 96(10), 3294-3299.

Konstam, MA, Udelson, JE, Anand, IS şi colab. (2003). Remodelarea ventriculară în insuficienţa cardiacă: un obiectiv surogat credibil. J Card Fail, 9(5), 350-353.

Anand, IS, Florea, VG, & Fisher, L. (2002). Punctele finale surogat în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 39(9), 1414-1421.

Harris, P. (1983). Evoluţia şi pacientul cardiac. Cardiovasc Res, 17(6), 313-319, 373-378, 437-445.

Olivetti, G., Capasso, JM, Sonnenblick, EH, et al. (1990). Alunecarea laterală a miocitelor participă la remodelarea peretelui ventricular în mod acut după infarctul miocardic la şobolani. Circ Res, 67(1), 23-34.

Weisman, HF, Bush, DE, Mannisi, JA, et al. (1988). Mecanisme celulare ale expansiunii infarctului miocardic. Circulation, 78(1), 186-201.

Beltrami, CA, Finato, N., Rocco, M., et al. (1995). Baza celulară a cardiomiopatiei dilatate la om. J Mol Cell Cardiol, 27(1), 291-305.

Anversa, P., Kajstura, J., & Olivetti, G. (1996). Moartea miocitelor în insuficienţa cardiacă. Curr Opin Cardiol, 11(3), 245-251.

Kajstura, J., Cheng, W., Reiss, K., şi colab. (1996). Moartea celulelor miocitelor apoptotice şi necrotice sunt variabile independente care contribuie la dimensiunea infarctului la şobolani. Lab Invest, 74(1), 86-107.

Gupta, S., Prahash, AJC şi Anand, IS (2000). Funcţia contractilă a miocitelor este intactă în inima de şobolan remodelată post-infarct, în ciuda modificărilor moleculare. Cardiovasc Res, 48(1), 77-88.

Linzbach, A. (1976). Hipertrofia, hiperplazia şi dilatarea structurală a inimii umane. Adv Cardiol, 18, 1-14.

Komamura, K., Shannon, RP, Ihara, T., et al. (1993). Epuizarea mecanismului Frank-Starling la câinii conştienţi cu insuficienţă cardiacă. Am J Physiol, 265(4 pt 2), H1119-H1131.

Hoyt, RH, Cohen, ML şi Saffitz, JE (1989). Distribuţia şi structura tridimensională a joncţiunilor intercelulare în miocardul canin. Circ Res, 64(3), 563-574.

Zhao, MJ, Zhang, H., Robinson, TF şi colab. (1987). Alterări structurale profunde ale matricei de colagen extracelular în miocardul disfuncţional postischemic (asocit), dar viabil. J Am Coll Cardiol, 10(6), 1322-1334.

Yamamoto, S., James, TN, Sawada, K., şi colab. (1996). Generarea de noi joncţiuni intercelulare între cardiocite. Un posibil mecanism de compensare a supraîncărcării mecanice în miocardul uman adult hipertrofiat. Circ Res, 78(3), 362-370.

Pfeffer, MA, Pfeffer, JM, Fishbein, MC, et al. (1979). Dimensiunea infarctului miocardic şi funcţia ventriculară la şobolani. Circ Res, 44(4), 503-512.

Fletcher, PJ, Pfeffer, JM, Pfeffer, MA, et al. (1981). Relaţiile presiune-volum diastolică din ventricul stâng la şobolani cu infarct miocardic vindecat. Efecte asupra funcţiei sistolice. Circ Res, 49(3), 618-626.

Picard, MH, Wilkins, GT, Gillam, LD şi colab. (1991). Expansiunea regională imediată a suprafeţei endocardice după ocluzia coronariană în ventriculul stâng canin: efecte

disproporţionate ale ischemiei anterioare versus inferioare. Am Heart J, 121 (3 pct. 1), 753-762.

Pirolo, JS, Hutchins, GM şi Moore, GW (1986). Expansiunea infarctului: analiza patologică a 204 pacienţi cu un singur infarct miocardic. J Am Coll Cardiol, 7(2), 349-354.

Weisman, HF, & Healy, B. (1987). Expansiunea infarctului miocardic, extensia infarctului şi reinfarctul: concepte fiziopatologice. Prog Cardiovasc Dis, 30(2), 73-110.

Meizlish, JL, Berger, HJ, Plankey, M. şi colab. (1984). Formarea funcţională a anevrismului ventricular stâng după infarct miocardic transmural anterior acut. Incidenţă, istorie naturală şi implicaţii prognostice. N Engl J Med, 311(16), 1001-1006.

Hammerman, H., Kloner, RA, Alker, KJ, et al. (1985). Efectele postsarcinii crescute tranzitorii în timpul infarctului miocardic acut indus experimental la câini. Am J Cardiol, 55(5), 566-570.

Nolan, SE, Mannisi, JA, Bush, DE, et al. (1988). Postsarcina crescută agravează expansiunea infarctului după infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol, 12(5), 13181325.

Rabkin, SW, Mathewson, FA şi Tate, RB (1977). Prognosticul după infarctul miocardic acut: relaţia cu valorile tensiunii arteriale înainte de infarct într-un studiu cardiovascular prospectiv. Am J Cardiol, 40(4), 604-610.

Jugdutt, BI şi Khan, MI (1994). Efectul terapiei prelungite cu nitraţi asupra remodelării ventriculului stâng după infarctul miocardic acut canin. Circulation, 89(5), 2297-2307.

GISSI. (1986). Eficacitatea tratamentului trombolitic intravenos în infarctul miocardic acut. Lancet, 1(8478), 397-402.

Grines, CL, Browne, KF, Marco, J., et al. (1993). O comparaţie a angioplastiei imediate cu terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut. Grupul de studiu al angioplastiei primare în infarctul miocardic. N Engl J Med, 328(10), 673-679.

Kennedy, JW, Ritchie, JL, Davis, KB şi colab. (1983). Studiu randomizat de Western Washington privind streptokinaza intracoronariană în infarctul miocardic acut. N Engl J Med, 309(24), 1477-1482.

Studiu randomizat al streptokinazei intravenoase. (1988). aspirină orală, ambele sau niciunul dintre cele 17.187 de cazuri de suspectare de infarct miocardic acut: ISIS-2. Grup de colaborare ISIS-2 (al doilea studiu internaţional al supravieţuirii infarctului). Lancet, 2(8607), 349-360.

Hochman, JS, Lamas, GA, Buller, CE, et al. (2006). Intervenţie coronariană pentru ocluzie persistentă după infarct miocardic. N Engl J Med, 355(23), 2395-2407.

Dzavik, V., Buller, CE, Lamas, GA, et al. (2006). Studiu randomizat de intervenţie coronariană percutanată pentru ocluzia arterei coronare asociate infarctului subacut pentru a obţine o

permeabilitate pe termen lung şi a îmbunătăţi funcţia ventriculară: studiul total al ocluziei din Canada (TOSCA)-2. Circulation, 114(23), 2449-2457.

Beltrami, CA, Finato, N., Rocco, M., et al. (1994). Baza structurală a eşecului în stadiu terminal în cardiomiopatia ischemică la om. Circulation, 89(1), 151-163.

Sharov, VG, Sabbah, HN, Shimoyama, H., şi colab. (1996). Dovezi de apoptoză a cardiocitelor în miocardul câinilor cu insuficienţă cardiacă cronică. Am J Pathol, 148(1), 141-149.

Teiger, E., Than, VD, Richard, L., şi colab. (1996). Apoptoza în hipertrofia cardiacă indusă de suprasarcină de presiune la şobolan. J Clin Invest, 97(12), 2891-2897.

Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F., et al. (1997). Apoptoza în inima umană în deficienţă. N Engl J Med, 336(16), 1131-1141.

Narula, J., Haider, N., Virmani, R., et al. (1996). Apoptoza în miocite în insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. NEngl J Med, 335(16), 1182-1189.

Kostin, S., Heling, A., Hein, S., şi colab. (1998). Compoziţia proteică a miocitului cardiac normal şi bolnav. Heart Fail Rev, 2, 245-260.

Schaper, J., Froede, R., Hein, S., şi colab. (1991). Afectarea ultrastructurii miocardice şi modificări ale citoscheletului în cardiomiopatia dilatativă. Circulation, 83(2), 504-514.

Rakusan, K. (1984). Creşterea cardiacă, maturizarea şi îmbătrânirea. În R. Zak (Ed.), Creşterea inimii în sănătate şi boală. New York: Raven Press.

MacLellan, WR şi Schneider, MD (2000). Disecţia genetică a căilor de control al creşterii cardiace. Annu Rev Physiol, 62, 289-319.

Molkentin, JD şi Dorn, IG, II (2001). Căile de semnalizare citoplasmatică care reglează hipertrofia cardiacă. Annu Rev Physiol, 63, 391-426.

Swynghedauw, B. (1999). Mecanismele moleculare ale remodelării miocardice. Physiol Rev, 79(1), 215-262.

Grossman, W., Jones, D. şi McLaurin, LP (1975). Stresul pe perete şi modelele de hipertrofie în ventriculul stâng uman. J Clin Invest, 56(1), 56-64.

Gerdes, AM, Onodera, T., Wang, X., şi colab. (1996). Remodelarea miocitelor în timpul progresiei spre eşec la şobolanii cu hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială, 28(4), 609-614.

Onodera, T., Tamura, T., Said, S., et al. (1998). Remodelarea neadaptativă a formei miocitelor cardiace începe cu mult înainte de eşecul hipertensiunii. Hipertensiune arterială, 32(4), 753-757.

Gerdes, AM (1992). Utilizarea miocitelor izolate pentru a evalua remodelarea miocardică. Trends Cardiovasc Med, 2, 152-155.

Lorell, BH şi Carabello, BA (2000). Hipertrofia ventriculară stângă: patogeneză, detecţie şi prognostic. Circulation, 102(4), 470-479.

Urabe, Y., Mann, DL, Kent, RL, şi colab. (1992). Disfuncţia contractilă celulară şi ventriculară în insuficienţa mitrală canină experimentală. Circ Res, 70(1), 131-147.

Olivetti, G., Capasso, JM, Meggs, LG, et al. (1991). Baza celulară a remodelării ventriculare cronice după infarctul miocardic la şobolani. Circ Res, 08(3), 856-869.

Zimmer, HG, Gerdes, AM, Lortet, S., şi colab. (1990). Modificări ale funcţiei cardiace şi ale dimensiunii celulelor cardiace la şobolani cu infarct miocardic cronic. J Mol Cell Cardiol, 22(11), 1231-1243.

Gerdes, AM, Kellerman, SE, Moore, JA, et al. (1992). Remodelarea structurală a miocitelor cardiace la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. Circulation, 80(2), 426-430.

Anand, IS, Liu, D., Chugh, SS, şi colab. (1997). Funcţia contractilă izolată a miocitelor este normală în inima de şobolan remodelată postinfarct cu disfuncţie sistolice. Circulation, 06(11), 3974-3984.

Tamura, T., Onodera, T., Said, S., et al. (1998). Corelaţia prelungirii miocitelor cu dilatarea camerei la şobolanul cu insuficienţă cardiacă hipertensivă spontană (SHHF). J Mol Cell Cardiol, 30(11), 2175-2181.

Spinale, FG, Ishihra, K., Zile, M., şi colab. (1993). Baza structurală pentru modificări ale funcţiei şi geometriei ventriculului stâng din cauza insuficienţei mitrale cronice şi după corectarea supraîncărcării de volum. J Thorac Cardiovasc Surg, 106(6), 1147-1157.

Wisenbaugh, T., Spann, JF, & Carabello, BA (1984). Diferenţele de performanţă şi încărcare miocardică între pacienţii cu cantităţi similare de insuficienţă aortică cronică faţă de insuficienţă mitrală cronică. J Am Coll Cardiol, 3(4), 916-923.

Sutton, M., Plappert, T., Spiegel, A., şi colab. (1987). Modificări postoperatorii timpurii ale dimensiunii, arhitecturii şi funcţiei camerei ventriculare stângi în stenoza aortică şi insuficienţa aortică şi relaţia lor cu modificările intraoperatorii ale postîncărcării: un studiu ecocardiografic bidimensional prospectiv. Circulaţie, 76(1), 77-89.

Carabello, BA (1995). Relaţia dintre geometria şi hipertrofia ventriculului stâng cu funcţia ventriculară stângă în boala cardiacă valvulară. J Heart Valve Dis, 4(suppl. 2), S132-S138, discuţie S138-S139.

Feiring, AJ şi Rumberger, JA (1992). Analiza tomografică computerizată ultrarapidă a raporturilor regionale dintre rază şi grosimea peretelui în ventriculul stâng uman normal şi supraîncărcat de volum. Circulation, 85(4), 1423-1432.

Gerdes, AM, Moore, JA, Hines, JM, et al. (1986). Diferenţele regionale în dimensiunea miocitelor în inima normală de şobolan. Anat Rec, 215(4), 420-426.

Gerdes, AM, Kellerman, SE, Schocken, DD şi colab. (1995). Implicaţiile remodelării cardiomiocitelor în disfuncţia cardiacă. În NS Dhalla, RE Beamish şi N. Takeda (eds.), The failing heart. New York: Raven Press.

Gerdes, AM, Campbell, SE şi Hilbelink, DR (1988). Remodelarea structurală a miocitelor cardiace la şobolani cu fistule arteriovenoase. Lab Invest, 50(6), 857-861.

Zafeiridis, A., Jeevanandam, V., Houser, SR, et al. (1998). Regresia hipertrofiei celulare după suportul dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. Circulation, 08(7), 656-662.

Sugden, PH (1999). Semnalizarea hipertrofiei miocardice: viaţa după calcineurină? Circ Res, 84(6), 633-646.

Sugden, PH (2001). Mecanotransducţia în hipertrofia cardiomiocitelor. Circulation, 103(10), 1375-1377.

Wollert, KC, Taga, T., Saito, M., et al. (1996). Cardiotrofina-1 activează o formă distinctă de hipertrofie a celulelor musculare cardiace. Ansamblu de unităţi sarcomice în seria VIA gp130/căi dependente de receptorul factorului inhibitor de leucemie. J Biol Chem, 271(16), 9535-9545.

Komuro, I., Katoh, Y., Kaida, T., et al. (1991). Încărcarea mecanică stimulează hipertrofia celulară şi expresia genelor specifice în miocitele cardiace de şobolan cultivate. Rolul posibil al activării proteinei kinazei C. J Biol Chem, 266(2), 1265-1268.

Yamazaki, T., Komuro, I., Kudoh, S., et al. (1995). Stresul mecanic activează cascada de fosforilare a proteinei kinazei în miocitele cardiace de şobolan neonatal. J Clin Invest, 06(1), 438-446.

Molkentin, JD, Lu, JR, Antos, CL, et al. (1998). O cale transcripţională dependentă de calcineurină pentru hipertrofia cardiacă. Cell, 03(2), 215-228.

Passier, R., Zeng, H., Frey, N., şi colab. (2000). Semnalizarea CaM kinazei induce hipertrofia cardiacă şi activează factorul de transcripţie MEF2 in vivo. J Clin Invest, 105(10), 1395-1406.

Karin, M. (1995). Reglarea activităţii AP-1 de către protein kinazele activate de mitogeni. J Biol Chem, 270(28), 16483-16486.

Hunter, T. (1997). Reţele de oncoproteine. Cell, 88(3), 333-346.

Force, T., Pombo, CM, Avruch, JA, et al. (1996). Protein kinazele activate de stres în bolile cardiovasculare. Circ Res, 78(6), 947-953.

Lenormand, P., Sardet, C., Pages, G., et al. (1993). Factorii de creștere induc translocarea nucleară a MAP kinazelor (p42mapk și p44mapk), dar nu a activatorului lor MAP kinazei (p45mapkk) în fibroblaste. J Cell Biol, 122(5), 1079-1088.

Yamamoto, K., Dang, QN, Maeda, Y., și colab. (2001). Reglarea mecanotransducției cardiomiocitelor de către ciclul cardiac. Circulation, 103(10), 1459-1464.

Zhang, W., Kowal, RC, Rusnak, F., și colab. (1999). Eșecul inhibitorilor de calcineurină de a preveni hipertrofia ventriculară stângă cu supraîncărcare cu presiune la șobolani. Circ Res, 84(6), 722-728.

Ding, B., Price, RL, Borg, TK, et al. (1999). Supraîncărcarea de presiune induce hipertrofie severă la șoarecii tratați cu ciclosporină, un inhibitor al calcineurinei. Circ Res, 84(6), 729-734.

Rowan, RA și Billingham, ME (1990). Modificări patologice în inima transplantată pe termen lung: un studiu morfometric al hipertrofiei miocardice, vascularității și fibrozei. Hum Pathol, 21(7), 767-772.

Homcy, CJ (1998). Hipertrofie de semnalizare: câte întrerupătoare, câte fire. Tiraj, 07(19), 1890-1892.

Hein, S., Kostin, S., Heling, A., și colab. (2000). Rolul citoscheletului în insuficiența cardiacă. Cardiovasc Res, 45(2), 273-278.

Juliano, RL, & Haskill, S. (1993). Transducția semnalului din matricea extracelulară. J Cell Biol, 120(3), 577-585.

Wang, N., Butler, JP, & Ingber, DE (1993). Mecanotransducție pe suprafața celulei și prin citoschelet. Science, 260(5111), 1124-1127.

Bing, OH, Brooks, WW, Robinson, KG și colab. (1995). Șobolanul spontan hipertensiv ca model al tranziției de la hipertrofia ventriculară stângă compensată la eșec. J Mol Cell Cardiol, 27(1), 383-396.

Mann, DL, Kent, RL, Parsons, B., și colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85(2), 790-804.

Tan, LB, Jalil, JE, Pick, R., și colab. (1991). Necroza miocitelor cardiace indusă de angiotensina II. Circ Res, 60(5), 1185-1195.

Latini, R., Masson, S., Anand, IS, et al. (2007). Valoarea prognostică a concentrațiilor plasmatice foarte scăzute ale troponinei T la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă. Circulation, 116(11), 1242-1249.

Missov, E., Calzolari, C., & Pau, B. (1997). Troponina I cardiacă circulantă în insuficiența cardiacă congestivă severă. Circulation, 06(9), 2953-2958.

Narula, J., Haider, N., Arbustini, E., et al. (2006). Mecanisme ale bolii: apoptoza în insuficienţa cardiacă - văzând speranţa în moarte. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 3(12), 681-688.

Garg, S., Narula, J. şi Chandrashekhar, Y. (2005). Apoptoza şi insuficienţa cardiacă: relevanţă clinică şi ţintă terapeutică. J Mol Cell Cardiol, 38(1), 73-79.

Laugwitz, KL, Moretti, A., Weig, HJ, et al. (2001). Blocarea apoptozei activate de caspază îmbunătăţeşte contractilitatea în miocardul defect. Hum Gene Ther 20, 12(17), 2051-2063.

Moretti, A., Weig, HJ, Ott, T., şi colab. (2002). Lanţ uşor de miozină esenţială ca ţintă pentru caspaza-3 în miocardul defect. Proc Natl Acad Sci USA, 00(18), 11860-11865.

Cheng, W., Li, B., Kajstura, J., şi colab. (1995). Moartea programată a celulelor miocitelor indusă de întindere. J Clin Invest, 06(5), 2247-2259.

Colucci, WS, Sawyer, DB, Singh, K., et al. (2000). Supraîncărcarea adrenergică şi apoptoza în insuficienţa cardiacă: implicaţii pentru terapie. J Card Fail, 6(2 suppl. 1), 1-7.

Cigola, E., Kajstura, J., Li, B., et al. (1997). Angiotensina II activează moartea programată a celulelor miocitelor in vitro. Exp Cell Res, 231(2), 363-371.

Kajstura, J., Cigola, E., Malhotra, A., et al. (1997). Angiotensina II induce apoptoza miocitelor ventriculare adulte in vitro. J Mol Cell Cardiol, 20(3), 859-870.

Ferrari, R., Agnoletti, L., Comini, L., et al. (1998). Stresul oxidativ în timpul ischemiei miocardice şi insuficienţei cardiace. Eur Heart J, 10 (supliment B), B2-B11.

DeLong, MJ (1998). Apoptoza: un modulator al homeostaziei celulare şi al stărilor de boală. Ann NY Acad Sci, 842, 82-90.

Condorelli, G., Morisco, C., Stassi, G., et al. (1999). Creşterea apoptozei cardiomiocitelor şi modificări ale genelor proapoptotice şi antiapoptotice bax şi bcl-2 în timpul adaptărilor ventriculare stângi la suprasolicitarea cronică a presiunii la şobolan. Circulation, 00(23), 3071-3078.

Li, Z., Bing, OH, Long, X., şi colab. (1997). Creşterea apoptozei cardiomiocitelor în timpul tranziţiei la insuficienţa cardiacă la şobolanul hipertensiv spontan. Am J Physiol, 272 (5 pt 2), H2313-H2319.

Matturri, L., Milei, J., Grana, DR, et al. (2002). Caracterizarea hipertrofiei miocardice după conţinutul de ADN, expresia PCNA şi indicele apoptotic. Int J Cardiol, 82(1), 33-39.

Baldi, A., Abbate, A., Bussani, R., et al. (2002). Apoptoză şi remodelare ventriculară stângă post-infarct. J Mol Cell Cardiol, 34(2), 165-174.

Palojoki, E., Saraste, A., Eriksson, A., et al. (2001). Apoptoza cardiomiocitelor și remodelarea ventriculară după infarct miocardic la șobolani. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 280(6), H2726-H2731.

Sam, F., Sawyer, DB, Chang, DL și colab. (2000). Remodelarea ventriculară stângă progresivă și apoptoza târziu după infarctul miocardic la inima de șoarece. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 270(1), H422-H428.

Abbate, A., Biondi-Zoccai, GG, Bussani, R., et al. (2003). Creșterea apoptozei miocardice la pacienții cu remodelare nefavorabilă a ventriculului stâng și insuficiență cardiacă simptomatică precoce post-infarct. J Am Coll Cardiol, 41(5), 753-760.

Anversa, P., & Kajstura, J. (1998). Miocitele ventriculare nu sunt diferențiate terminal în inima mamiferelor adulte. Circ Res, 83(1), 1-14.

Beltrami, AP, Urbanek, K., Kajstura, J., et al. (2001). Dovezi că miocitele cardiace umane se divid după infarctul miocardic. N Engl J Med, 344(23), 1750-1757.

McMahon, JT și Ratliff, NB (1990). Regenerarea miocardului uman adult după respingerea acute a transplantului cardiac. J Heart Transplant, 0(5), 554-567.

Taylor, DA, Atkins, BZ, Hungspreugs, P., et al. (1998). Regenerarea miocardului funcțional: performanță îmbunătățită după transplantul de mioblast scheletic. Nat Med, 4(8), 929-933.

Glaser, R., Lu, MM, Narula, N., et al. (2002). Celule musculare netede, dar nu miocite, de origine gazdă în inimile umane transplantate. Circulație, 106(1), 17-19.

Hruban, RH, Long, PP, Perlman, EJ și colab. (1993). Hibridizarea fluorescentă in situ pentru cromozomul Y poate fi utilizată pentru a detecta celulele de origine receptor în inimile alografe după transplantul cardiac. Am J Pathol, 142(4), 975-980.

Laflamme, MA, Myerson, D., Saffitz, JE, et al. (2002). Dovezi pentru repopularea cardiomiocitelor de către progenitori extracardiaci în inimile umane transplantate. Circ Res, 00(6), 634-640.

Quaini, F., Urbanek, K., Beltrami, AP, et al. (2002). Himerismul inimii transplantate. N Engl J Med, 346(1), 5-15.

Taylor, DA, Hruban, R., Rodriguez, ER, et al. (2002). Himerismul cardiac ca mecanism de auto-reparare: se întâmplă și dacă da în ce măsură? Circulație, 106(1), 2-4.

Lowes, BD, Minobe, W., Abraham, WT și colab. (1997). Modificări ale expresiei genelor în inima umană intactă. Reglarea în jos a lanțului greu de alfa-miozină în miocardul ventricular hipertrofiat, cu defecțiune. J Clin Invest, 100(9), 2315-2324.

Alpert, NR, & Gordon, MS (1962). Activitatea adenozinfosfatazei miofibrilare în insuficiența cardiacă congestivă. Am J Physiol, 202, 940-946.

Labeit, S., & Kolmerer, B. (1995). Titine: proteine uriașe responsabile de ultrastructura și elasticitatea musculară. Science, 270(5234), 293-296.

Gregorio, CC, Trombitas, K., Centner, T., et al. (1998). Terminul NH2 al titinei se întinde pe discul Z: interacțiunea sa cu un nou ligand de 19 kD (T-cap) este necesară pentru integritatea sarcomerică. J Cell Biol, 143(4), 1013-1027.

Obermann, WM, Gautel, M., Weber, K., et al. (1997). Structura moleculară a benzii M sarcomerice: cartografierea domeniilor de legare a titinei și miozinei în miomesină și identificarea unui potențial situs de fosforilare reglator în miomesină. EMBO J, 16(2), 211-220.

Hein, S., Scholz, D., Fujitani, N., et al. (1994). Expresia alterată a titinei și a proteinelor contractile în miocardul uman defect. J Mol Cell Cardiol, 26(10), 1291-1306.

Gregorio, CC, Granzier, H., Sorimachi, H., et al. (1999). Asamblarea mușchilor: o realizare titanică? Curr Opin Cell Biol, 11(1), 18-25.

Gelfand, VI și Bershadsky, AD (1991). Dinamica microtubulilor: mecanism, reglare și funcție. Annu Rev Cell Biol, 7, 93-116.

Lockard, VG, & Bloom, S. (1993). Rețeaua de filamente intermediare transcelulare desmin-lamină B în miocitele cardiace. J Mol Cell Cardiol, 25(3), 303-309.

Klietsch, R., Ervasti, JM, Arnold, W., et al. (1993). Complexul distrofină-glicoproteină și laminina se colocaliză la sarcolemă și tubulii transversali ai mușchiului cardiac. Circ Res, 72(2), 349-360.

Choquet, D., Felsenfeld, DP și Sheetz, MP (1997). Rigiditatea matricei extracelulare determină întărirea legăturilor integrină-citoschelet. Cell, 88(1), 39-48.

Koch, PJ și Franke, WW (1994). Cadherine desmozomale: o altă familie multigenă în creștere de molecule de adeziune. Curr Opin Cell Biol, 6(5), 682-687.

Heling, A., Zimmermann, R., Kostin, S., et al. (2000). Expresie crescută a proteinelor citoscheletice, de legătură și extracelulare în miocardul uman defect. Circ Res, 86(8), 846-853.

Rappaport, L. și Samuel, JL (1988). Microtubuli din miocitele cardiace. Int Rev Cytol, 113, 101-143.

Tsutsui, H., Ishihara, K. și Cooper, GT (1993). Rolul citoscheletic în disfuncția contractilă a miocardului hipertrofiat. Science, 260(5108), 682-687.

Tsutsui, H., Tagawa, H., Kent, RL, și colab. (1994). Rolul microtubulilor în disfuncția contractilă a cardiocitelor hipertrofiate. Circulation, 00(1), 533-555.

Tagawa, H., Wang, N., Narishige, T., şi colab. (1997). Mecanica citoscheletică în hipertrofia cardiacă cu suprasolicitare de presiune. Circ Res, 80(2), 281-289.

Wang, X., Li, F., Campbell, SE, şi colab. (1999). Supraîncărcare cronică de presiune hipertrofie cardiacă şi insuficienţă la cobai: II. Remodelarea citoscheletică. J Mol Cell Cardiol, 31(2), 319-331.

Milner, DJ, Taffet, GE, Wang, X., şi colab. (1999). Absenţa desminei duce la hipertrofia cardiomiocitelor şi la dilatarea cardiacă cu funcţia sistolică compromisă. JMol Cell Cardiol, 31(11), 2063-2076.

Kostin, S., Scholz, D., Shimada, T., et al. (1998). Schela proteică internă şi externă a sistemului tubular T în cardiomiocite. Cell Tissue Res, 294(3], 449-460.

Ohlendieck, K. (1996). Către o înţelegere a complexului distrofină-glicoproteină: legătura dintre matricea extracelulară şi citoscheletul membranei din fibrele musculare. Eur J Cell Biol, 69(1), 1-10.

Ortiz-Lopez, R., Li, H., Su, J., şi colab. (1997). Dovezi pentru o mutaţie missense a distrofinei ca cauză a cardiomiopatiei dilatate X-linked. Circulation, 95(10), 2434-2440.

Towbin, JA (1998). Rolul proteinelor citoscheletice în cardiomiopatii. Curr Opin Cell Biol, 10(1), 131-139.

Towbin, JA, Bowles, KR şi Bowles, NE (1999). Etiologiile cardiomiopatiei şi insuficienţei cardiace. Nat Med, 5(3), 266-267.

Kaprielian, RR, Stevenson, S., Rothery, SM şi colab. (2000). Modele distincte de organizare a distrofinei în sarcolema miocitelor şi tubulii transversali ai miocardului uman normal şi bolnav. Circulation, 101(22), 2586-2594.

Severs, NJ (1990). Joncţiunea lacună cardiacă şi discul intercalat. Int J Cardiol, 26(2), 137-173.

Smith, JH, Green, CR, Peters, NS, şi colab. (1991). Modele modificate de distribuţie a joncţiunii interzise în boala cardiacă ischemică. Un studiu imunohistochimic al miocardului uman folosind microscopia confocală cu scanare laser. Am J Pathol, 139(4), 801-821.

Emdad, L., Uzzaman, M., Takagishi, Y., et al. (2001). Remodelarea joncţiunii golului la ventriculii stângi hipertrofiaţi ai şobolanilor cu bandă aortică: prevenirea prin blocarea receptorilor angiotensinei II de tip 1. J Mol Cell Cardiol, 33(2), 219-231.

Gutstein, DE, Morley, GE, Tamaddon, H., et al. (2001). Încetinirea conducerii şi moartea subită aritmică la şoareci cu inactivarea conexinei cu restricţie cardiacă43. Circ Res, 88(3), 333-339.

Lerner, DL, Yamada, KA, Schuessler, RB, et al. (2000). Debut accelerat şi incidenţă crescută a aritmiilor ventriculare induse de ischemie la şoarecii cu deficit de Cx43. Circulation, 101(5), 547-552.

Jugdutt, BI (2003). Remodelarea ventriculară după infarct şi matricea de colagen extracelular: când este suficient? Circulation, 108(11), 1395-1403.

Miner, EC şi Miller, WL (2006). O privire între cardiomiocite: matricea extracelulară în insuficienţa cardiacă. Mayo Clin Proc, 81(1), 71-76.

Spinale, FG (2007). Remodelarea matricei miocardice şi metaloproteinazele matriceale: influenţă asupra formei şi funcţiei cardiace. Physiol Rev, 87(4), 1285-1342.

Weber, KT, Brilla, CG şi Janicki, JS (1993). Fibroza miocardică: semnificaţie funcţională şi factori de reglare. Cardiovasc Res, 27(3), 341-348.

Weber, KT, Sun, Y., Tyagi, SC, et al. (1994). Reţeaua de colagen a miocardului: funcţie, remodelare structurală şi mecanisme de reglare. J Mol Cell Cardiol, 26(3), 279-292.

Rossi, MA, Abreu, MA, & Santoro, LB (1998). Imagini în medicina cardiovasculară. Scheletul de ţesut conjunctiv al inimii umane: o demonstraţie prin metoda microscopului electronic cu scanare prin macerare celulară. Circulation, 97(9), 934-935.

Weber, KT, Pick, R., Janicki, JS, et al. (1988). Legături inadecvate de colagen în cardiopatia dilatată. Am Heart J, 116 (6 pct. 1), 1641-1646.

Gunja-Smith, Z., Morales, AR, Romanelli, R., et al. (1996). Remodelarea colagenului miocardic uman în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Rolul metaloproteinazelor şi legăturilor încrucişate de piridinolină. Am J Pathol, 148(5), 1639-1648.

Spinale, FG, Tomita, M., Zellner, JL, et al. (1991). Remodelarea colagenului şi modificări ale funcţiei VS în timpul dezvoltării şi recuperării din tahicardia supraventriculară. Am J Physiol, 261 (2 pt 2), H308-H318.

Abrahams, C., Janicki, JS şi Weber, KT (1987). Hipertrofia miocardică la Macaca fascicularis. Remodelarea structurală a matricei de colagen. Lab Invest, 56(6), 676-683.

Weber, KT, Janicki, JS, Shroff, SG şi colab. (1988). Remodelarea colagenului a miocardului primatelor neumane supraîncărcate de presiune, hipertrofiate. Circ Res, 62(4), 757-765.

Weber, KT şi Brilla, CG (1991). Hipertrofie patologică şi interstiţiu cardiac. Fibroza şi sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Circulation, 83(6), 1849-1865.

Schaper, J., & Speiser, B. (1992). Matricea extracelulară din inima umană în deficienţă. Basic Res Cardiol, 87(suppl. 1), 303-309.

Boluyt, MO, O'Neill, L., Meredith, AL, et al. (1994). Modificări ale expresiei genelor cardiace în timpul tranziţiei de la hipertrofie stabilă la insuficienţă cardiacă. Supreglare marcată a genelor care codifică componente ale matricei extracelulare. Circ Res, 75(1), 23-32.

Villari, B., Campbell, SE, Hess, OM, et al. (1993). Influenţa reţelei de colagen asupra funcţiei sistolice şi diastolice a ventriculului stâng în boala valvei aortice. J Am Coll Cardiol, 22(5), 1477-1484.

Kato, S., Spinale, FG, Tanaka, R., şi colab. (1995). Inhibarea reticulării colagenului: efecte asupra colagenului fibrilar şi a funcţiei diastolice ventriculare. Am J Physiol, 269 (3 pt 2), H863-H868.

Stroud, JD, Baicu, CF, Barnes, MA, et al. (2002). Proprietăţile vâscoelastice ale miocardului hipertrofiat cu supraîncărcare de presiune: efectul tratamentului cu serin protează. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282(6), H2324-H2335.

Katz, AM şi Zile, MR (2006). Noul mecanism molecular în insuficienţa cardiacă diastolică. Circulation, 113(16), 1922-1925.

Zile, MR, Baicu, CF, & Gaasch, WH (2004). Insuficienţă cardiacă diastolică - anomalii în relaxarea activă şi rigiditatea pasivă a ventriculului stâng. N Engl J Med, 350(19), 1953-1959.

Dell'italia, LJ, Balcells, E., Meng, QC, et al. (1997). Hipertrofia cardiacă cu supraîncărcare de volum nu este afectată de tratamentul cu inhibitori ECA la câini. Am J Physiol, 273 (2 pt 2), H961-H970.

Perry, GJ, Wei, CC, Hankes, GH şi colab. (2002). Blocarea receptorului de angiotensină II nu îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă şi remodelarea în regurgitarea mitrală subacută la câine. J Am Coll Cardiol, 39(8), 1374-1379.

Tsutsui, H., Spinale, FG, Nagatsu, M., şi colab. (1994). Efectele blocajului beta-adrenergic cronic asupra anomaliilor ventriculare stângi şi ale cardiocitelor insuficienţei mitrale cronice canine. J Clin Invest, 93(6), 2639-2648.

Weber, KT, Pick, R., Silver, MA, et al. (1990). Colagenul fibrilar şi remodelarea ventriculului stâng canin dilatat. Circulation, 82(4), 1387-1401.

Brew, K., Dinakarpandian, D. şi Nagase, H. (2000). Inhibitori tisulare ai metaloproteinazelor: evoluţie, structură şi funcţie. Biochim Biophys Acta, 1477(1-2), 267-283.

Nagase, H., Visse, R., & Murphy, G. (2006). Structura şi funcţia metaloproteinazelor matriceale şi a TIMP-urilor. Cardiovasc Res, 69(3), 562-573.

Sundstrom, J., Evans, JC, Benjamin, EJ, et al. (2004). Relaţiile dintre nivelurile plasmatice totale de TIMP-1 cu factorii de risc cardiovascular şi măsurile ecocardiografice: Studiul Framingham Heart. Eur Heart J, 25(17), 1509-1516.

Cavusoglu, E., Ruwende, C., Chopra, V., et al. (2006). Inhibitorul tisular al metaloproteinazei-1 (TIMP-1) este un predictor independent al mortalităţii de orice cauză, mortalităţii cardiace şi infarctului miocardic. Am Heart J, 151(5), e1101-e1108.

Weber, KT (1995). Vindecarea rănilor în bolile cardiovasculare. Armonk, NY: Futura.

Marino, TA, Kent, RL, Uboh, CE, şi colab. (1985). Analiza structurală a hipertrofiei presiunii versus suprasarcină de volum a ventriculului drept al pisicii. Am J Physiol, 249 (2 pt 2), H371-H379.

Apstein, CS, Lecarpentier, Y., Mercadier, JJ, et al. (1987). Modificări ale performanţei muşchilor papilari LV şi ale compoziţiei miozinei cu insuficienţă aortică la şobolani. Am J Physiol, 253 (5 pt 2), H1005-H1011.

Silver, MA, Pick, R., Brilla, CG, et al. (1990). Remodelarea colagenului fibrilar reactiv şi reparator la ventriculul stâng de şobolan hipertrofiat: două modele experimentale de fibroză miocardică. Cardiovasc Res, 24(9), 741-747.

Brilla, CG, & Maisch, B. (1994). Reglarea remodelării structurale a miocardului: de la hipertrofie la insuficienţă cardiacă. Eur Heart J, 15(suppl. D), 45-52.

Brilla, CG, Matsubara, LS şi Weber, KT (1993). Tratamentul anti-aldosteron şi prevenirea fibrozei miocardice în hiperaldosteronismul primar şi secundar. J Mol Cell Cardiol, 25(5), 563-575.

Weber, KT, Sun, Y., & Campbell, SE (1995). Remodelarea structurală a inimii de către ţesutul fibros: rolul hormonilor circulanţi şi al peptidelor produse local. Eur Heart J, 16 (suppl. N), 12-18.

Anversa, P., Loud, AV, Levicky, V., et al. (1985). Insuficienţă ventriculară stângă indusă de infarct miocardic. II. Morfometria tisulară. Am J Physiol, 248 (6 pt 2), H883-H889.

Karam, R., Healy, BP şi Wicker, P. (1990). Rezerva coronariană este deprimată în hipertrofia cardiacă reactivă post-infarct miocardic. Circulation, 81(1), 238-246.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Minobe, W., et al. (1982). Scăderea sensibilităţii la catecolamine şi a densităţii receptorilor beta-adrenergici în inimile umane în deficienţă. N Engl J Med, 307(4), 205-211.

Ungerer, M., Bohm, M., Elce, JS, et al. (1993). Expresie alterată a receptorilor kinazei beta-adrenergici şi a receptorilor beta 1-adrenergici în inima umană defectuoasă. Circulation, 87(2), 454-463.

Saks, VA, Belikova, YO, Kuznetsov, AV, et al. (1991). Calea fosfocreatinei pentru transportul energiei: difuzia ADP şi cardiomiopatie. Am J Physiol, 261 (suppl. 4), 30-38.

Reinecke, H., Studer, R., Vetter, R., şi colab. (1996). Activitatea de schimb cardiac Na+/Ca2+ la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. Cardiovasc Res, 31(1), 48-54.

Schillinger, W., Lehnart, SE, Prestle, J., şi colab. (1998). Influenţa schimbătorului SR Ca(2+)-ATPază şi Na(+)-Ca(2+) asupra relaţiei forţă-frecvenţă. Basic Res Cardiol, 93(suppl. 1), 38-45.

Davies, CH, Davia, K., Bennett, JG, et al. (1995). Contracţie redusă şi răspuns de frecvenţă alterat al miocitelor ventriculare izolate de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 92(9), 2540-2549.

Capasso, JM, & Anversa, P. (1992). Performanţa mecanică a miocitelor scutite după infarct miocardic la şobolani: efectele tratamentului cu captopril. Am J Physiol, 263 (3 pt 2), H841-H849.

Spinale, FG, Fulbright, BM, Mukherjee, R., şi colab. (1992). Relaţia dintre funcţia ventriculară şi cea a miocitelor cu cardiomiopatia indusă de tahicardie. Circ Res, 71(1), 174-187.

Kiss, E., Ball, NA, Kranias, EG, et al. (1995). Modificări diferenţiale ale nivelurilor de proteine Ca(2+)-ATPazei reticulare sarcoplasmatice ale fosfolambanului cardiac. Efecte asupra transportului şi mecanicii de Ca2+ în hipertrofia compensată de suprasarcină de presiune şi insuficienţă cardiacă congestivă. Circ Res, 77(4), 759-764.

Naqvi, RU şi Macleod, KT (1994). Efectul hipertrofiei asupra mecanismelor de relaxare în miocite cardiace izolate de la cobai. Am J Physiol, 267 (5 pt 2), H1851-H1861.

Hohl, CM, Hu, B., Fertel, RH, et al. (1993). Efectele obezităţii şi hipertensiunii asupra miocitelor ventriculare: comparaţie a celulelor de la SHHF/Mcc-cp adulţi şi JCR: şobolani LA-cp. Cardiovasc Res, 27(2), 238-242.

Naqvi, RU, del Monte, F., O'Gara, P., et al. (1994). Caracteristicile miocitelor izolate din inimile cobaii hipertensivi renovasculari. Am J Physiol, 266(5 Pt 2), H1886-H1895.

del Monte, F., O'Gara, P., Poole-Wilson, PA, et al. (1995). Geometria celulară şi anomalii contractile ale miocitelor din ventriculul stâng uman defectuos. Cardiovasc Res, 30(2), 281-290.

Prahash, AJC, Gupta, S. şi Anand, IS (2000). Răspunsul miocitelor la stimularea beta-adrenergică este păstrat în miocardul neinfarct al şobolanului disfuncţional global după infarct miocardic. Circulation, 102(15), 1840-1846.

Urabe, Y., Hamada, Y., Spinale, FG, şi colab. (1993). Performanţa contractilă a cardiocitelor în hipertrofia experimentală de supraîncărcare a volumului biventricular. Am J Physiol, 264 (5 pt 2), H1615-H1623.

Stroud, JD, Baicu, CF, Isomatsu, Y., et al. (2001). Modificări ale matricei extracelulare de colagen după performanţa sistolică în miocard hipertrofiat normal şi supraîncărcat cu presiune. Circulaţie, 102(18), II-627.

Sabbah, HN, & Goldstein, S. (1993). Remodelarea ventriculară: consecinţe şi terapie. Eur Heart J, 14 (suppl. C), 24-29.

Douglas, PS, Morrow, R., Ioli, A., et al. (1989). Forma ventriculară stângă, postîncărcare şi supravieţuire în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. J Am Coll Cardiol, 13(2), 311-315.

Kono, T., Sabbah, HN, Rosman, H., et al. (1992). Forma ventriculară stângă este determinantul principal al insuficienţei mitrale funcţionale în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 20(7), 1594-1598.

Florea, VG, Henein, MY, Anker, SD, et al. (2000). Relaţia modificărilor în timp ale dimensiunii şi funcţiei ventriculare cu cele ale capacităţii de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am Heart J, 139(5), 913-917.

Cohn, JN, Johnson, GR, Shabetai, R., et al. (1993). Fracţia de ejecţie, consumul maxim de oxigen la efort, raportul cardiotoracic, aritmiile ventriculare şi norepinefrina plasmatică ca determinanţi ai prognosticului în insuficienţa cardiacă. Circulaţie, 87(suppl. 6), VI5-V16.

Cohn, JN (1995). Baza structurală a insuficienţei cardiace. Remodelarea ventriculară şi inhibarea sa farmacologică. Circulation, 91(10), 2504-2507.

Meerson, FZ (1962). Hiperfuncţia compensatorie a inimii şi insuficienţa cardiacă. Circ Res, 10, 250-258.

Gaudron, P., Eilles, C., Kugler, I., et al. (1993). Disfuncţie progresivă a ventriculului stâng şi remodelare după infarctul miocardic. Mecanisme potenţiale şi predictori timpurii. Circulation, 87(3), 755-763.

Sharpe, N., Smith, H., Murphy, J., şi colab. (1991). Prevenirea precoce a disfuncţiei ventriculare stângi după infarct miocardic cu inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei. Lancet, 337(8746), 872-876.

Dargie, HJ (2001). Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet, 357(9266), 1385-1390.

Doughty, RN, Whalley, GA, Walsh, H., şi colab. (2001). Efectele carvedilolului asupra remodelării ventriculare stângi la pacienţii după infarct miocardic acut: substudiul CAPRICORN echo. Tiraj, 104(suppl. 17), II-517 (rezumat).

Grupul de colaborare cu inhibitori ai ECA pentru infarct miocardic (1998). Indicaţii pentru inhibitorii ECA în tratamentul precoce al infarctului miocardic acut: prezentare sistematică a datelor individuale de la 100.000 de pacienţi în studii randomizate. Circulation, 97(22), 2202-2212.

Efectul ramiprilului asupra mortalităţii şi morbidităţii supravieţuitorilor infarctului miocardic acut cu dovezi clinice de insuficienţă cardiacă. (1993). Investigatorii studiului privind eficacitatea ramiprilului infarctului acut (aire). Lancet, 342(8875), 821-828.

Buch, P., Rasmussen, S., Abildstrom, SZ, et al. (2005). Impactul pe termen lung al inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei trandolapril asupra mortalităţii şi internărilor la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după un infarct miocardic: urmărire până la 12 ani. Eur Heart J, 26(2), 145-152.

Grossman, W. (1980). Hipertrofia cardiacă: adaptare utilă sau proces patologic? Am J Med, 69(4), 576-584.

Katz, AM (1990). Cardiomiopatie de suprasolicitare. Un determinant major al prognosticului în insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 322(2), 100-110.

Raya, TE, Fonken, SJ, Lee, RW, et al. (1991). Efectele hemodinamice ale blocării directe a angiotensinei II în comparaţie cu inhibarea enzimei de conversie în modelul de insuficienţă cardiacă la şobolan. Am JHypertens, 4(4 pct. 2), 334S-340S.

Schieffer, B., Wirger, A., Meybrunn, M., şi colab. (1994). Efecte comparative ale inhibării cronice a enzimei de conversie a angiotensinei şi blocării receptorului angiotensinei II de tip 1 asupra remodelării cardiace după infarct miocardic la şobolan. Circulation, 89(5), 2273-2282.

McDonald, KM, Rector, T., Carlyle, PF, et al. (1994). Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei şi blocarea receptorilor beta-adrenergici regresează remodelarea ventriculară stabilită într-un model canin de leziuni miocardice discrete. J Am Coll Cardiol, 24(7), 1762-1768.

Tamura, T., Said, S., Harris, J., şi colab. (2000). Remodelarea inversă a hipertrofiei miocitelor cardiace în hipertensiune arterială şi insuficienţă prin ţintirea sistemului renină-angiotensină. Circulation, 102(2), 253-259.

Xu, X., Wan, W., Ji, L., şi colab. (2008). Antrenamentul fizic combinat cu blocarea receptorului de angiotensină II limitează remodelarea ventriculară post-infarct la şobolani. Cardiovasc Res, 78(3), 523-532.

Konstam, MA, Kronenberg, MW, Rousseau, MF şi colab. (1993). Efectele inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei enalapril asupra progresiei pe termen lung a dilataţiei ventriculare stângi la pacienţii cu disfuncţie sistolică asimptomatică. Investigatorii SOLVD (studii ale disfuncţiei ventriculare stângi). Circulaţie, 88(5 pct. 1), 2277-2283.

Konstam, MA, Rousseau, MF, Kronenberg, MW, et al. (1992). Efectele inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei enalapril asupra progresiei pe termen lung a disfuncţiei ventriculare stângi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 86(2), 431-438.

St John Sutton, M., Pfeffer, MA, Plappert, T., şi colab. (1994). Măsurătorile ecocardiografice bidimensionale cantitative sunt predictori majori ai evenimentelor cardiovasculare adverse după infarctul miocardic acut. Efectele protectoare ale captoprilului. Circulation, 89(1), 68-75.

Hall, SA, Cigarroa, CG, Marcoux, L., et al. (1995). Cursul de timp al îmbunătăţirii funcţiei, masei şi geometriei ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă trataţi cu blocaj beta-adrenergic. J Am Coll Cardiol, 25(5), 1154-1161.

Sabbah, HN, Sharov, VG, Gupta, RC şi colab. (2000). Terapia cronică cu metoprolol atenuează apoptoza cardiomiocitelor la câinii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 36(5), 1698-1705.

Hayashi, M., Tsutamoto, T., Wada, A., et al. (2003). Administrarea imediată de spironolactonă antagonist al receptorilor mineralocorticoizi previne remodelarea ventriculară stângă post-infarct asociată cu suprimarea unui marker al sintezei de colagen miocardic la pacienţii cu primul infarct miocardic acut anterior. Circulation, 107(20), 25592565.

Tsutamoto, T., Wada, A., Maeda, K., et al. (2001). Efectul spironolactonei asupra peptidei natriuretice ale creierului plasmatic şi remodelării ventriculare stângi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 37(5), 1228-1233.

Pitt, B., Reichek, N., Willenbrock, R., et al. (2003). Efectele eplerenonei, enalaprilului şi eplerenonei/enalaprilului la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială şi hipertrofie ventriculară stângă: studiul 4E-hipertrofie ventriculară stângă. Circulation, 108(15), 18311838.

Chan, AK, Sanderson, JE, Wang, T., şi colab. (2007). Antagonismul receptorilor de aldosteron induce remodelarea inversă atunci când este adăugat la blocarea receptorilor de angiotensină în insuficienţa cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 50(7), 591-596.

Cohn, JN, & Tognoni, G. (2001). Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficienţa cardiacă cronică. N Engl J Med, 345(23), 1667-1675.

Maggioni, AP, Anand, I., Gottlieb, SO, et al. (2002). Efectele valsartanului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care nu primesc inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. J Am Coll Cardiol, 40(8), 1414-1421.

Wong, M., Staszewsky, L., Latini, R., et al. (2002). Valsartanul aduce beneficii structurii şi funcţiei ventriculare stângi în insuficienţa cardiacă: studiu ecocardiografic Val-HeFT. J Am Coll Cardiol, 40(5), 970-975.

Wong, M., Staszewsky, L., Latini, R., et al. (2004). Severitatea remodelării ventriculare stângi defineşte rezultatele şi răspunsul la terapia în insuficienţa cardiacă: datele ecocardiografice ale studiului cu insuficienţă cardiacă cu valsartan (Val-HeFT). J Am Coll Cardiol, 43(11), 2022-2027.

Lindholm, LH, Ibsen, H., Dahlof, B., şi colab. (2002). Morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară la pacienţii cu diabet zaharat în intervenţia losartan pentru reducerea obiectivului în studiul hipertensiunii arteriale (LIFE): un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet, 359(9311), 1004-1010.

Cintron, G., Johnson, G., Francis, G., şi colab. (1993). Semnificaţia prognostică a modificărilor în serie ale fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 87(suppl. 6), VI17-VII23.

Cohn, JN, Tam, SW, Anand, IS şi colab. (2007). Dinitratul de izosorbid şi hidralazina într-o combinaţie cu doză fixă produce o regresie suplimentară a remodelării ventriculare stângi într-o populaţie neagră bine tratată cu insuficienţă cardiacă: rezultate din A-HeFT. J Card Fail, 13(5), 331-339.

Taylor, AL, Ziesche, S., Yancy, C., şi colab. (2004). Combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 351(20), 2049-2057.

Strauer, BE, Brehm, M., Zeus, T., et al. (2002). Repararea miocardului infarctat prin transplant autolog de celule mononucleare de măduvă osoasă intracoronară la om. Circulation, 106(15), 1913-1918.

Assmus, B., Schachinger, V., Teupe, C., et al. (2002). Transplantul de celule progenitoare şi îmbunătăţirea regenerării în infarctul miocardic acut (TOPCARE-AMI). Circulation, 106(24), 3009-3017.

Schachinger, V., Assmus, B., Britten, MB, et al. (2004). Transplantul de celule progenitoare şi îmbunătăţirea regenerării în infarctul miocardic acut: rezultatele finale pe un an ale studiului TOPCARE-AMI. J Am Coll Cardiol, 44(8), 1690-1699.

Meyer, GP, Wollert, KC, Lotz, J., şi colab. (2006). Transferul intracoronar de celule ale măduvei osoase după infarctul miocardic: date de urmărire la optsprezece luni din studiul randomizat, controlat BOOST (transferul măduvei osoase pentru a îmbunătăţi regenerarea infarctului cu supradenivelarea ST). Circulation, 113(10), 1287-1294.

Wollert, KC, Meyer, GP, Lotz, J., et al. (2004). Transferul de celule ale măduvei osoase autologe intracoronarian după infarctul miocardic: studiul clinic controlat randomizat BOOST. Lancet, 364(9429), 141-148.

Lunde, K., Solheim, S., Aakhus, S., şi colab. (2006). Injectarea intracoronară a celulelor mononucleare ale măduvei osoase în infarctul miocardic acut. N Engl J Med, 355(12), 1199-1209.

Schachinger, V., Erbs, S., Elsasser, A., et al. (2006). Celulele progenitoare derivate din măduva osoasă intracoronară în infarctul miocardic acut. N Engl J Med, 355(12), 1210-1221.

De Bonis, M., & Alfieri, O. (2007). Metode chirurgicale pentru a inversa remodelarea ventriculară stângă. Curr Heart Fail Rep, 4(4), 214-220.

Velazquez, EJ, Lee, KL, O'Connor, CM, et al. (2007). Motivul şi designul tratamentului chirurgical pentru insuficienţa cardiacă ischemică (STICH). J Thorac Cardiovasc Surg, 134(6), 1540-1547.

275 Jones, RH, Velazquez, EJ, Michler, RE, et al. Chirurgie de bypass coronarian cu sau fără reconstrucţie ventriculară chirurgicală. N. Engl J Med. 360(17), 1705-1717.

Monrad, ES, Hess, OM, Murakami, T., et al. (1988). Cursul temporal al regresiei hipertrofiei ventriculare stângi după înlocuirea valvei aortice. Circulation, 77(6), 1345-1355.

Villari, B., Vassalli, G., Monrad, ES, et al. (1995). Normalizarea disfuncţiei diastolice în stenoza aortică târziu după înlocuirea valvei. Circulation, 91(9), 2353-2358.

Gerdes, AM, Clark, LC şi Capasso, JM (1995). Regresia hipertrofiei cardiace după închiderea unei fistule aortocave la şobolani. Am J Physiol, 268 (6 pt 2), H2345-H2351.

Francis, GS, Anwar, F., Bank, AJ, şi colab. (1999). Apoptoza, Bcl-2 şi antigenul nuclear celular în proliferare în inima umană în deficienţă: observaţii făcute după implantarea dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. J Card Fail, 5(4), 308-315.

Burkhoff, D., Klotz, S. şi Mancini, DM (2006). Remodelarea inversă indusă de LVAD: implicaţii de bază şi clinice pentru recuperarea miocardică. J Card Fail, 12(3), 227-239.

Drakos, SG, Terrovitis, JV, Anastasiou-Nana, MI, et al. (2007). Remodelarea inversă în timpul descărcării mecanice pe termen lung a ventriculului stâng. J Mol Cell Cardiol, 43(3), 231-242.

Levin, HR, Oz, MC, Chen, JM şi colab. (1995). Inversarea dilataţiei ventriculare cronice la pacienţii cu cardiomiopatie în stadiu terminal prin descărcare mecanică prelungită. Circulation, 91(11), 2717-2720.

Dipla, K., Mattiello, JA, Jeevandam, V., et al. (1998). Recuperarea miocitelor după suport circulator mecanic la oameni cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. Circulation, 97(23), 2316-2322.

Soppa, GK, Barton, PJ, Terracciano, CM şi colab. (2008). Ventricularul stâng asista modificările moleculare induse de dispozitiv în miocardul defect. Curr Opin Cardiol, 23(3), 206-218.

Terracciano, CM, Harding, SE, Adamson, D., et al. (2003). Modificări ale intrării sarcolemului de Ca şi ale conţinutului de Ca din reticulul sarcoplasmatic în miocitele ventriculare de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal după recuperarea miocardică după terapia farmacologică combinată cu dispozitivul de asistare ventriculară. Eur Heart J, 24(14), 1329-1339.

Dandel, M., Weng, Y., Siniawski, H., et al. (2005). Rezultate pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată idiopatică după înţărcare de la dispozitivele de asistenţă ventriculară stângă. Circulaţie, 112(suppl. 9), I37-I45.

Farrar, DJ, Holman, WR, Mcbride, LR şi colab. (2002). Urmărirea pe termen lung a pacienţilor cu dispozitivul de asistenţă ventricular Thoratec care au fost restabiliţi cu succes după recuperarea funcţiei ventriculare. J Heart Lung Transplant, 21(5), 516-521.

Frazier, OH, Delgado, RM, III, Scroggins, N., şi colab. (2004). Legătura mecanică către ameliorarea insuficienţei cardiace acute severe „nonischemice, non-miocardite". Congest Heart Fail, 10(2), 109-113.

Frazier, OH şi Myers, TJ (1999). Sistemul de asistenţă al ventriculului stâng ca punte către recuperarea miocardică. Ann Thorac Surg, 68(2), 734-741.

Mancini, DM, Beniaminovitz, A., Levin, H., şi colab. (1998). Incidenţa scăzută a recuperării miocardice după implantarea dispozitivului de asistare a ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 98(22), 2383-2389.

Simon, MA, Kormos, RL, Murali, S., et al. (2005). Recuperarea miocardică folosind dispozitive de asistenţă ventriculară: prevalenţă, caracteristici clinice şi rezultate. Circulaţie, 112(suppl. 9), I32-I36.

Birks, EJ, Tansley, PD, Hardy, J., şi colab. (2006). Dispozitiv de asistare a ventriculului stâng şi terapie medicamentoasă pentru inversarea insuficienţei cardiace. N Engl J Med, 355(18), 1873-1884.

Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E., şi colab. (2005). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 352(15), 1539-1549.

Linde, C., Leclercq, C., Rex, S., et al. (2002). Beneficiile pe termen lung ale stimularii biventriculare în insuficienţa cardiacă congestivă: rezultate din studiul MUltisite STimulation in cardiomiopathy (MUSTIC). J Am Coll Cardiol, 40(1), 111-118.

Molhoek, SG, Bax, JJ, van Erven, L., şi colab. (2004). Comparaţia beneficiilor terapiei de resincronizare cardiacă la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică versus cardiomiopatie dilatată idiopatică. Am J Cardiol, 93(7), 860-863.

Sutton, MG, Plappert, T., Hilpisch, KE, et al. (2006). Remodelarea structurală ventriculară stângă inversă susţinută cu resincronizare cardiacă la un an este o funcţie a etiologiei: dovezi ecocardiografice Doppler cantitative din evaluarea clinică randomizată multicentrică sincronizată (MIRACLE). Circulation, 113(2), 266-272.

Sutton, MS şi Keane, MG (2007). Remodelarea inversă în insuficienţa cardiacă cu terapia de resincronizare cardiacă. Heart, 93(2), 167-171.

Fruhwald, FM, Fahrleitner-Pammer, A., Berger, R., et al. (2007). Efectele precoce şi susţinute ale terapiei de resincronizare cardiacă asupra peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă şi asincronie cardiacă. Eur Heart J, 28(13), 1592-1597.

Chaudhry, PA, Mishima, T., Sharov, VG, et al. (2000). Reţinerea epicardică pasivă previne remodelarea ventriculară în insuficienţa cardiacă. Ann Thorac Surg, 70(4), 12751280.

Saavedra, WF, Tunin, RS, Paolocci, N., et al. (2002). Remodelarea inversă şi rezerva adrenergică îmbunătăţită din suportul extern pasiv în insuficienţa cardiacă dilatată experimentală. J Am Coll Cardiol, 39(12), 2069-2076.

Sabbah, HN, Sharov, VG, Gupta, RC şi colab. (2003). Inversarea anomaliilor cronice moleculare şi celulare datorate insuficienţei cardiace prin izolarea ventriculară mecanică pasivă. Circ Res, 93(11), 1095-1101.

Blom, AS, Mukherjee, R., Pilla, JJ, et al. (2005). Dispozitivul de suport cardiac modifică geometria ventriculului stâng şi structura miocardică după infarctul miocardic. Circulation, 112(9), 1274-1283.

Blom, AS, Pilla, JJ, Arkles, J., şi colab. (2007). Reţinerea ventriculară previne expansiunea infarctului şi îmbunătăţeşte funcţia zonei de frontieră după infarctul miocardic: un studiu care utilizează imagistica prin rezonanţă magnetică, modelarea tridimensională a suprafeţei şi marcarea miocardică. Ann Thorac Surg, 84(6), 2004-2010.

Pilla, JJ, Blom, AS, Gorman, JH, III, et al. (2005). Reţinerea ventriculară postinfarct precoce îmbunătăţeşte dinamica de îngroşare a peretelui zonei de frontieră în timpul remodelării. Ann Thorac Surg, 80(6), 2257-2262.

Mann, DL, Acker, MA, Jessup, M., şi colab. (2007). Evaluarea clinică a dispozitivului de sprijin cardiac CorCap la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. Ann Thorac Surg, 84(4), 1226-1235.

Starling, RC, Jessup, M., Oh, JK şi colab. (2007). Beneficii susţinute ale dispozitivului de sprijin cardiac CorCap asupra remodelării ventriculare stângi: rezultate de urmărire de trei ani din studiul clinic Acorn. Ann Thorac Surg, 84(4), 1236-1242.

Giannuzzi, P., Temporelli, PL, Corra, U., et al. (1997). Atenuarea remodelării nefavorabile prin antrenament la pacienţii postinfarct cu disfuncţie ventriculară stângă: rezultatele exerciţiului în studiul privind disfuncţia ventriculară stângă (ELVD). Tiraj, 96(6), 1790-1797.

Musch, TI (1992). Efectele antrenamentului de sprint asupra volumului maxim de accident vascular cerebral la şobolani cu infarct miocardic cronic. J Appl Physiol, 72(4), 1437-1443.

Shephard, RJ şi Balady, GJ (1999). Exerciţiul ca terapie cardiovasculară. Circulation, 99(7), 963-972.

Hammerman, H., Schoen, FJ şi Kloner, RA (1983). Exerciţiile fizice pe termen scurt au un efect prelungit asupra formării cicatricilor după infarctul miocardic acut experimental. J Am Coll Cardiol, 2(5), 979-982.

Kloner, RA şi Kloner, JA (1983). Efectul exerciţiului timpuriu asupra formării cicatricilor de infarct miocardic. Am Heart J, 106 (5 pct. 1), 1009-1013.

Orenstein, TL, Parker, TG, Butany, JW, şi colab. (1995). Remodelarea ventriculară stângă favorabilă după un infarct miocardic mare prin antrenament. Efectul asupra morfologiei ventriculare şi asupra expresiei genelor. J Clin Invest, 96(2), 858-866.

Varin, R., Mulder, P., Richard, V., şi colab. (1999). Exerciţiile fizice îmbunătăţesc vasodilataţia mediată de flux a arterelor musculare scheletice la şobolanii cu insuficienţă cardiacă cronică. Rolul oxidului nitric, al prostanoizilor şi al stresului oxidant. Circulation, 99(22), 2951-2957.

Wan, W., Powers, AS, Li, J., et al. (2007). Efectul antrenamentului post-infarct miocardic asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi a funcţiei cardiace. Am J Med Sci, 334(4), 265-273.

Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., et al. (1999). Studiu randomizat, controlat de antrenament pe termen lung cu exerciţii fizice moderate în insuficienţa cardiacă cronică: efecte asupra capacităţii funcţionale, calităţii vieţii şi rezultatul clinic. Circulation, 99(9), 1173-1182.

Coats, AJ, Adamopoulos, S., Meyer, TE, et al. (1990). Efectele antrenamentului fizic în insuficienţa cardiacă cronică. Lancet, 335(8681), 63-66.

Coats, AJ, Adamopoulos, S., Radaelli, A., et al. (1992). Test controlat al antrenamentului fizic în insuficienţa cardiacă cronică. Performanţa la efort, hemodinamică, ventilaţie şi funcţie autonomă. Circulation, 85(6), 2119-2131.

Hambrecht, R., Gielen, S., Linke, A., et al. (2000). Efectele antrenamentului fizic asupra funcţiei ventriculare stângi şi a rezistenţei periferice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: un studiu randomizat. JAMA, 283(23), 3095-3101.

Piepoli, MF, Davos, C., Francis, DP, et al. (2004). Meta-analiză de antrenament de exerciţii a studiilor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (EXTraMATCH). BMJ, 328(7433), 189.

O'Connor, CM (2008). Rezultatele privind morbiditatea şi mortalitatea din antrenamentul aerobic în insuficienţa cardiacă: rezultatele insuficienţei cardiace şi un studiu controlat care investighează rezultatele studiului antrenamentului (HF-ACTION). New Orleans: lucrare prezentată la sesiunile ştiinţifice ale American Heart Association din 2008.

Recomandări pentru antrenamentul fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Grupul de lucru privind reabilitarea cardiacă şi fiziologia efortului şi Grupul de lucru privind

insuficienţa cardiacă al Societăţii Europene de Cardiologie. (2001). Eur Heart J, 22(2), 125-135.

Pina, IL, Apstein, CS, Balady, GJ, et al. (2003). Exerciţii fizice şi insuficienţă cardiacă: o declaraţie a comitetului Asociaţiei Americane a Inimii privind exerciţiile fizice, reabilitarea şi prevenirea. Circulation, 107(8), 1210-1225.

Haykowsky, MJ, Liang, Y., Pechter, D., et al. (2007). O meta-analiză a efectului antrenamentului fizic asupra remodelării ventriculare stângi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: beneficiul depinde de tipul de antrenament efectuat. J Am Coll Cardiol, 49(24), 2329-2336.

Pfeffer, MA, & Pfeffer, JM (1987). Mărirea ventriculară şi supravieţuirea redusă după infarct miocardic. Circulaţie, 75(5 pt, 2), IV93-IV97.

Kramer, DG, Trikalinos, TA, Kent, DM şi colab. (2010). Evaluarea cantitativă a efectelor medicamentelor sau dispozitivelor asupra remodelării ventriculare ca predictori ai efectelor terapeutice asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie redusă: o abordare de meta-analiză. J Am Coll Cardiol. (vol. 56), nr. 5.

Investigatorii SOLVD (1991). Efectul enalaprilului asupra supravieţuirii la pacienţii cu fracţii de ejecţie ventriculare stângi reduse şi insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med, 325(5), 293-302.

Investigatorii SOLVD (1992). Efectul enalaprilului asupra mortalităţii şi dezvoltării insuficienţei cardiace la pacienţii asimptomatici cu fracţii de ejecţie ventriculare stângi reduse. N Engl J Med, 327(10), 685-691.

Efectul metoprololului CR/XL în insuficienţa cardiacă cronică (1999). Studiu randomizat de intervenţie cu metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353(9169), 2001-2007.

Packer, M., Antonopoulos, GV, Berlin, JA, et al. (2001). Efectele comparative ale carvedilolului şi metoprololului asupra fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng în insuficienţa cardiacă: rezultatele unei meta-analize. Am Heart J, 141(6), 899-907.

Poole-Wilson, PA, Swedberg, K., Cleland, JG şi colab. (2003). Comparaţia dintre carvedilol şi metoprolol cu privire la rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică în studiul european cu carvedilol sau metoprolol (COMET): studiu controlat randomizat. Lancet, 362(9377), 7-13.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Investigatorii studiului randomizat de evaluare a aldactonei. N Engl J Med, 341(10), 709-717.

Rousseau, MF, Konstam, MA, Benedict, CR, et al. (1994). Progresia disfuncţiei ventriculare stângi secundară bolii coronariene, activarea neurohormonală susţinută şi efectele terapiei

cu ibopamină în timpul terapiei pe termen lung cu inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. Am J Cardiol, 73(7), 488-493.

Hampton, JR, van Veldhuisen, DJ, Kleber, FX şi colab. (1997). Studiu randomizat al efectului ibopaminei asupra supravieţuirii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă avansată. Al doilea studiu prospectiv randomizat al investigatorilor ibopaminei privind mortalitatea şi eficacitatea (PRIME II). Lancet, 349(9057), 971-977.

Konstam, MA, Patten, RD, Thomas, I., şi colab. (2000). Efectele losartanului şi captoprilului asupra volumelor ventriculare stângi la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă: rezultate ale substudiului ELITE privind funcţia ventriculară. Am Heart J, 139(6), 1081-1087.

Udelson, JE, Antonopoulos, GV, Proulx, G., et al. (2000). Comparaţie a inhibării vasopeptidazei duale pe termen lung cu omapatrilat cu inhibarea ACE cu lisinopril pe volumele ventriculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Tiraj, 102, II-536.

Packer, M., Califf, RM, Konstam, MA, et al. (2002). Comparaţia dintre omapatrilat şi enalapril la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: omapatrilat versus enalapril studiu randomizat de utilitate în reducerea evenimentelor (OVERTURE). Circulation, 106(8), 920-926.

Pitt, B., Poole-Wilson, PA, Segal, R., et al. (2000). Efectul losartanului în comparaţie cu captopril asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică: studiu randomizat - studiul de supravieţuire al insuficienţei cardiace losartan ELITE II. Lancet, 355(9215), 1582-1587.

Luscher, TF, Enseleit, F., Pacher, R., et al. (2002). Efectele hemodinamice şi neuroumorale ale blocării selective a receptorilor endotelinei A (ET[A]) în insuficienţa cardiacă cronică: studiul de blocare a receptorilor ET(A) (HEAT). Circulation, 106(21), 2666-2672.

Spieker, LE, Mitrovic, V., Noll, G., et al. (2000). Efectele acute hemodinamice şi neuroumorale ale blocării selective a receptorilor ET(A) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. ET 003 anchetatori. J Am Coll Cardiol, 35(7), 1745-1752.

Anand, I., McMurray, J., Cohn, JN, şi colab. (2004). Efectele pe termen lung ale darusentanului asupra remodelării ventriculare stângi şi a rezultatelor clinice în studiul antagonist al receptorilor endotelinei în insuficienţa cardiacă (EARTH): studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 364(9431), 347-354.

Chandrashekhar, Y., Prahash, AJ, Sen, S., şi colab. (2003). Rolul argininei vasopresinei şi al receptorilor săi în inima normală şi defectuoasă a şobolanului. J Mol Cell Cardiol, 35(5), 495-504.

Konstam, MA, Gheorghiade, M., Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele tolvaptanului pe cale orală la pacienţii spitalizaţi pentru agravarea insuficienţei cardiace: studiul rezultat EVEREST. JAMA, 297(12), 1319-1331.

Schapira, JN, Kohn, MS, Beaver, WL, et al. (1981). Cuantificarea in vitro a volumului ventricularului stâng al caninului prin scanarea sectorului cu matrice fază. Cardiologie, 67(1), 1-11.

Collins, HW, Kronenberg, MW şi Byrd, BF, III (1989). Reproductibilitatea măsurătorilor masei ventriculare stângi prin ecocardiografie bidimensională şi în modul M. J Am Coll Cardiol, 14(3), 672-676.

Himelman, RB, Cassidy, MM, Landzberg, JS, et al. (1988). Reproductibilitatea ecocardiografiei bidimensionale cantitative. Am Heart J, 115(2), 425-431.

Anand, IS, Florea, VG, Solomon, SD şi colab. (2002). Evaluarea neinvazivă a remodelării ventriculare stângi: concepte, tehnici şi implicaţii pentru studiile clinice. J CardFail, 8 (supliment 6), S452-S464.

Upton, MT, Rerych, SK, Newman, GE şi colab. (1980). Reproductibilitatea măsurătorilor angiografice cu radionuclizi ale funcţiei ventriculare stângi la subiecţii normali în repaus şi în timpul efortului. Circulation, 62(1), 126-132.

Chaitman, BR, DeMots, H., Bristow, JD, et al. (1975). Analiza obiectivă şi subiectivă a angiografiilor ventriculare stângi. Circulaţie, 52(3), 420-425.

Cohn, PF, Levine, JA, Bergeron, GA, et al. (1974). Reproductibilitatea fracţiei angiografice de ejecţie a ventriculului stâng la pacienţii cu boală coronariană. Am Heart J, 88(6), 713-720.

Marshall, RC, Berger, HJ, Reduto, LA, et al. (1978). Variabilitatea măsurilor secvenţiale ale performanţei ventriculare stângi evaluate cu angiocardiografie cu radionuclizi. Am J Cardiol, 41(3), 531-536.

Katzberg, RW (1988). Efectele renale ale substanţelor de contrast. Invest Radiol, 23(suppl. 1), S157-S160.

vanSonnenberg, E., Neff, CC, & Pfister, RC (1987). Reacţii hipotensive care pun viaţa în pericol la administrarea de substanţe de contrast: comparaţie între terapia farmacologică şi fluidă. Radiologie, 162(1 pct. 1), 15-19.

Jerosch-Herold, M. şi Kwong, RY (2008). Imagistica prin rezonanţă magnetică în evaluarea remodelării şi viabilităţii ventriculare. Curr Heart Fail Rep, 5(1), 5-10.

Lima, JA, Judd, RM, Bazille, A., et al. (1995). Eterogenitatea regională a infarctelor miocardice umane demonstrată prin RMN cu contrast. Mecanisme potenţiale. Circulation, 92(5), 1117-1125.

Rochitte, CE, Lima, JA, Bluemke, DA, et al. (1998). Amploarea şi evoluţia în timp a obstrucţiei microvasculare şi a leziunilor tisulare după infarctul miocardic acut. Circulation, 98(10), 1006-1014.

Gerber, BL, Garot, J., Bluemke, DA, et al. (2002). Precizia imagistică prin rezonanţă magnetică îmbunătăţită cu contrast în prezicerea îmbunătăţirii funcţiei miocardice regionale la pacienţii după infarct miocardic acut. Circulation, 106(9), 1083-1089.

Kim, RJ, Fieno, DS, Parrish, TB şi colab. (1999). Relaţia dintre creşterea întârziată a contrastului RMN cu leziunile ireversibile, vârsta infarctului şi funcţia contractilă. Circulation, 100(19), 1992-2002.

Ramani, K., Judd, RM, Holly, TA şi colab. (1998). Imagistica prin rezonanţă magnetică de contrast în evaluarea viabilităţii miocardice la pacienţii cu boală coronariană stabilă şi disfuncţie ventriculară stângă. Circulation, 98(24), 2687-2694.

Kramer, CM, Lima, JA, Reichek, N., şi colab. (1993). Diferenţele regionale de funcţie în cadrul miocardului neinfarctat în timpul remodelării ventriculare stângi. Circulation, 88(3), 1279-1288.

Kramer, CM, Rogers, WJ, Theobald, TM, et al. (1997). Disocierea dintre modificările funcţiei intramiocardice şi volumele ventriculare stângi în cele opt săptămâni după primul infarct miocardic anterior. J Am Coll Cardiol, 30(7), 1625-1632.

Mewton, N., Croisille, P., Revel, D., et al. (2008). Remodelarea ventriculară stângă post-infarct miocardic a fost studiată prin combinarea etichetării MR cu îmbunătăţirea contrastului MR întârziată. Invest Radiol, 43(4), 219-228.

Longmore, DB, Klipstein, RH, Underwood, SR şi colab. (1985). Precizia dimensională a rezonanţei magnetice în studiile inimii. Lancet, 1(8442), 1360-1362.

Eichstadt, HW, Felix, R., Langer, M., et al. (1987). Utilizarea imagisticii prin rezonanţă magnetică nucleară pentru a arăta regresia hipertrofiei cu tratamentul cu ramipril. Am J Cardiol, 59(10), 98D-103D.

Higgins, CB (1992). Care standard are aurul? J Am Coll Cardiol, 19(7), 16081609.

Mogelvang, J., Stokholm, KH, Saunamaki, K., şi colab. (1992). Evaluarea volumelor ventriculare stângi prin rezonanţă magnetică în comparaţie cu angiografia cu radionuclizi, angiografia cu contrast şi ecocardiografia. Eur Heart J, 13(12), 1677-1683.

Pattynama, PM, Lamb, HJ, van der Velde, EA, şi colab. (1993). Măsurătorile ventriculare stângi cu imagistica RM cine şi spin-echo: un studiu al reproductibilităţii cu analiza componentelor varianţei. Radiologie, 187(1), 261-268.

Semelka, RC, Tomei, E., Wagner, S., et al. (1990). Reproductibilitatea interstudii a măsurătorilor dimensionale şi funcţionale între studiile de rezonanţă magnetică cinematografică în ventriculul stâng anormal morfologic. Am Heart J, 119(6), 1367-1373.

Semelka, RC, Tomei, E., Wagner, S., et al. (1990). Dimensiunile şi funcţia ventriculului stâng normal: reproductibilitatea între studii a măsurătorilor cu imagistica RM cinematografică. Radiologie, 174(3 pct. 1), 763-768.

Grothues, F., Smith, GC, Moon, JC, şi colab. (2002). Compararea reproductibilităţii interstudii a rezonanţei magnetice cardiovasculare cu ecocardiografia bidimensională la subiecţii normali şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau hipertrofie ventriculară stângă. Am J Cardiol, 90(1), 29-34.

Bellenger, NG, Davies, LC, Francis, JM, et al. (2000). Reducerea dimensiunii eşantionului pentru studiile de remodelare a insuficienţei cardiace prin utilizarea rezonanţei magnetice cardiovasculare. J Cardiovasc Magn Reson, 2(4), 271-278.

Bottini, PB, Carr, AA, Prisant, LM, et al. (1995). Imagistica prin rezonanţă magnetică comparativ cu ecocardiografia pentru evaluarea masei ventriculare stângi la pacientul hipertensiv. Am J Hypertens, 8(3), 221-228.

Gimbel, JR, Johnson, D., Levine, PA, şi colab. (1996). Performanţa sigură a imagisticii prin rezonanţă magnetică la cinci pacienţi cu stimulatoare cardiace permanente. Pacing Clin Electrophysiol, 19(6), 913-919.

Mann, DL, Mcmurray, JJ, Packer, M., şi colab. (2004). Terapia ţintită cu anticitokine la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept (RENEWAL). Circulation, 109(13), 1594-1602.

Packer, M. (2002). Studiul ENABLE (antagonist de endotelină bosentan pentru scăderea evenimentelor cardiace în insuficienţa cardiacă). Lucrare prezentată la cea de-a 51-a sesiune ştiinţifică anuală a Colegiului American de Cardiologie.

## CAPITOLUL 16

## Alterări ale sistemelor nervoase simpatic şi parasimpatic în insuficienţa cardiacă

John S. Floras

Dintre câţiva markeri identificaţi ai progresiei bolii şi a mortalităţii premature în insuficienţa cardiacă, tulburările în reglarea adrenergică şi vagală a inimii şi circulaţiei au primit o atenţie deosebită.1-4 Înainte de prescrierea terapiei contemporane pentru insuficienţa cardiacă datorată disfuncţiei sistolice ventriculare stângi, s-a constatat că supravieţuirea pe termen lung se relaţionează invers cu concentraţia de norepinefrină în plasmă, norepinefrină şi transplant de plasmă. 3 mai specific ratei de apariţie a norepinefrinei în sinusul coronarian.6 Modularea tonică şi reflexă parasimpatică a frecvenţei cardiace este asociată şi cu un prognostic advers.7-12 Cu toate acestea, la multe

persoane cu disfuncţie sistoică a ventriculului stâng (VS) simptomatică asimptomatică sau uşoară până la moderată, concentraţia plasmatică a norevepinefrinei nu este asociată cu disfuncţia sistolică. ridicat.13-16 Aceste observaţii ridică sev

Catecolaminele

Activitatea simpatoadrenală poate fi determinată indirect, prin cuantificarea concentraţiilor de catecolamine plasmatice sau urinare, sau a ratei de apariţie a catecolaminelor în plasmă. La obţinerea valorilor bazale, sângele trebuie extras dintr-un cateter permanent după 30 de minute de repaus liniştit pentru a minimiza orice efecte excitatoare ale anxietăţii sau activităţii antecedente.

Concentraţiile plasmatice venoase de norepinefrină se referă în mod semnificativ la rezultatul studiilor mari cu insuficienţă cardiacă, dar valoarea lor predictivă pentru pacienţi individuali este scăzută. Acest lucru este din mai multe motive. Măsurătorile obţinute în repaus oferă puţine indicaţii despre amploarea şi durata răspunsurilor nervoase simpatice şi suprarenale la stimuli emoţionali şi fizici, cum ar fi exerciţiile fizice. Aceste răspunsuri sunt adesea bine diferenţiate şi destul de specifice inimii, rinichilor sau glandei suprarenale, în timp ce prelevarea venoasă antecubitală reflectă în primul rând eliberarea neurotransmiţătorilor din muşchiul scheletic din amonte. se revarsă în plasmă. În condiţii de debit cardiac scăzut, concentraţiile plasmatice de norepinefrină cresc datorită reducerii clearance-ului neuronal şi extraneuronal. Fără a se determina impactul acestora asupra clearance-ului, efectul terapiilor cu insuficienţă cardiacă asupra eliberării neurotransmiţătorilor nu poate fi dedus cu încredere din modificările concentraţiei plasmatice a catecolaminelor.23-25.

Metoda de diluare izotopică, dezvoltată de grupul Esler din Melbourne,23 depăşeşte mai multe dintre aceste limitări, dar adaugă complexitate şi cost la estimarea activităţii simpatoadrenale la un pacient cu insuficienţă cardiacă. Revărsarea totală a corpului în plasmă poate fi determinată din diluţia noradrenalinei marcate cu tritiu în timpul perfuziei sale la starea de echilibru în concentraţii trasoare, după cum urmează:

Deversarea totală a NE (pmol/min) = [3H] Viteza de perfuzie a NE (dpm/min)

**FIGURA 16-1 Evaluarea funcţiei simpatice şi parasimpatice la om. Funcţia simpatică: concentraţii arteriale (A) sau venoase (V) sau plasmatice de norepinefrină (PNE) şi epinefrină (PE) (stânga sus); traficul nervos simpatic către muşchi (MSNA) sau piele (stânga jos); spillover total body norepinephrine ([3H] NE) sau spillover regional de norepinefrină în inimă (A, aortă sau arterială; CS, sinus coronarian) (dreapta sus), rinichi (dreapta jos) sau picior (stânga jos); analiza spectrală a variabilităţii ritmului cardiac (SA-HRV) (dreapta sus). Funcţia parasimpatică (dreapta sus): răspuns bradicardic la fenilefrină (BRS, sensibilitate baroreflex); analiza spectrală a variabilităţii ritmului cardiac (SA-HRV). (Din Floras JS. Clinical aspects of sympathetic**

**activation and parasimpathetic withdrawal in heart failure. J Am Coll Cardiol 1993;22:72A-84A, cu permisiunea Fundației American College of Cardiology.)**

Arterial Venos

BRS SA-HRV

CH 16

**>**

[3H] NE

<PE

O

V

[3H] NE

S

**o'**

(/)

**5'**

**5-**

cc

**1**

pj

**" o**

n'

p

3

Cl

activitate specifică NE plasmatică (dpm / pmol)

unde NE = norepinefrină

[3H] NE = tritiu - etichetat NE şi

dpm = dezintegrari pe minut de tritiu - marcat norepinefrina

Dacă efluentul venos din inimă, rinichi, creier sau alt pat vascular este colectat simultan cu o probă arterială, diferenţa de norepinefrină marcată cu tritiu dintre vână şi arteră poate fi utilizată pentru a calcula extracţia sa locală (Extr) prin mecanisme de transport neuronal şi extraneuronal. Deversarea norepinefrină specifică organelor (NES) poate fi determinată apoi prin ecuaţia:

NES = [(NEv - NEa) + (NEa X Extr)] X PF

unde NEa şi NEv reprezintă concentraţii arteriale şi venoase ale norepinefrinei nemarcate şi fluxului plasmatic PF.

Cuantificarea metaboliţilor norepinefrinei oferă o perspectivă suplimentară asupra transportului neuronal şi extraneuronal. De exemplu, spillover-ul de dihidroxifenilglicol marcat cu tritiu (DHPG), metabolitul intraneuronal, oferă un indice al recaptării şi stocării neuronale a norepinefrinei.20-27 Fiind complexă, metoda de diluare izotopică specifică organelor a fost aplicată cercetării insuficienţei cardiace umane doar în câteva laboratoare. Din păcate, cateterul necesar pentru evaluarea debitului de plasmă venoasă şi prelevarea de probe de sânge nu mai este disponibil comercial.

Microneurografie

Microneurografia cu mai multe fibre sau cu o singură fibră permite înregistrarea directă de la nervii simpatici postganglionari care alimentează paturile vasculare musculare sau cutanate.28-29 Această metodă oferă o perspectivă unică în timp real asupra naturii dinamice a activităţii simpatice şi a controlului său reflex. Nervii peronieri şi tibial sunt locurile preferate pentru inserarea electrodului.

Nervii simpatici musculari şi pielii prezintă caracteristici diferite de descărcare în condiţii bazale şi ca răspuns la o varietate de stimuli fizici şi emoţionali. Descărcarea simpatică îndreptată către paturile de rezistenţă în mușchiul scheletic (MSNA) este antrenată de intrarea de la mecanoreceptorii arteriali şi cardiopulmonari şi, prin urmare, prezintă o puls-sincronicitate distinctă, cu explozii care apar la 1,1 până la 1,3 secunde după unda R anterioară a electrocardiogramei.18,28. presiunea de umplere,31 exerciţiul,32 hipoxie,33 hipercapnie,33 şi trezirea din somn,34 şi este inhibată de inflaţia pulmonară.17,35 Nervii simpatici ai pielii (SSNA) se declanşează ca răspuns la zgomot, atingere sau frig, independent de ciclul cardiac. Prin urmare, MSNA oferă o perspectivă mai bună decât SSNA asupra mecanismelor responsabile pentru activarea simpatică în cadrul insuficienţei cardiace.

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă din cauza disfuncţiei sistolice, MSNA este mai reproductibilă de la o săptămână la alta decât este concentraţia plasmatică de norepinefrină,30 însă microneurografia are propriile sale limitări. Sunt necesare instruire şi experienţă pentru a asigura achiziţionarea consecventă a înregistrărilor MSNA stabile, de înaltă calitate, lipsite de descărcare pe piele sau unităţi motorii. Amplitudinea exploziei depinde în mod critic de plasarea electrodului. Prezenţa, la subiecţii cu funcţie ventriculară normală, a unor corelaţii pozitive semnificative între valorile individuale ale MSNA şi spillover-ul de norepinefrină atât renal, cât şi cardiac,37,38 şi creşteri proporţional similare atât în MSNA, cât şi în spillover-ul norepinefrină cardiacă (CNES) ca răspuns la exerciţiul izometric38 sunt observaţii în concordanţă cu conceptul că un mecanism comun influenţează puterea simpatică a inimii şi repausul renal. muschiul scheletic. Cu toate acestea, deoarece sistemul nervos simpatic este capabil de flux ţintit, trebuie luată în considerare posibilitatea ca, în cazul insuficienţei cardiace, caracteristicile declanşării exploziei simpatice ale mușchilor să difere de cele ale nervilor simpatici direcţionaţi către alte paturi vasculare importante din punct de vedere hemodinamic.

Secvenţe baroreflex-ritm cardiac

Reglarea baroreflexă arterială a frecvenţei cardiace de către sistemele nervos parasimpatic şi simpatic poate fi evaluată la om în mai multe moduri.39 Deoarece durata ciclului cardiac răspunde mult mai rapid la modificările acetilcolinei decât la eliberarea norepinefrinei, răspunsurile rapide ale nodului sinusal la perturbaţii acute ale tensiunii arteriale sunt mediate în primul rând de activarea vagală reflexă sau retragerea vagală. Astfel, puterea sau câștigul de reglare reflexă a frecvenţei cardiace vagale poate fi determinată prin cuantificarea răspunsului bradicardic la un bolus de medicament vasoconstrictor cum ar fi fenilefrina sau răspunsul tahicardic la hipotensiunea indusă de nitroprusiat sau nitroglicerină. Răspunsurile la perfuzii mai lungi („stare de echilibru”) ale acestor agenţi

vasoactivi sunt mai puțin specifice, deoarece reprezintă rețeaua de influențe vagale și simpatice concurente.

Utilizarea unor astfel de medicamente în acest scop are mai multe limitări. Donatorii de nitrați au efecte directe asupra sinoatrialului

**256 descărcare.40 Determinând vasoconstricție sau dilatare susținută, aceste medicamente vor provoca ele însele distorsiunea mecanică I a terminațiilor nervoase baroreceptoare. Impactul acestor perfuzii nu este specific reflexului baroreceptor arterial; ele pot modifica, de asemenea, frecvența de descărcare a mecanoreceptorilor situati în atrii și vascularizația pulmonară.41**

CH 16 Pentru a evita astfel de medicamente, au fost studiate, de asemenea, răspunsurile ritmului cardiac la stimularea baroreceptorilor sinusului carotidian prin aspirarea gâtului sau descărcarea prin presiunea gâtului,42 recunoscând că modificările tensiunii arteriale evocate de aceste manevre vor provoca răspunsuri contrareglatoare din partea baroreceptorilor arcului aortic. Au fost dezvoltați algoritmi pentru a urmări fluctuațiile spontane ale tensiunii arteriale și ale frecvenței cardiace din înregistrările continue neinvazive sau invazive și să identifice în aceste secvențe scurte cu modificări concordante ale tensiunii arteriale sistolice și intervalele RR ulterioare (inversul ritmului cardiac).39

Comun acestor metode este construirea unei ecuații de regresie care leagă modificările intervalului puls (în msec) cu modificările tensiunii arteriale sistolice (în mm Hg) ale ciclurilor cardiace imediat precedente. Panta acestei linii estimează câștigul controlului baroreflex arterial al frecvenței cardiace. Valorile obținute prin metoda secvenței spontane sunt similare cu cele obținute atunci când tensiunea arterială este alterată prin administrarea în bolus de medicamente vasoactive.43-44 Important, metodele disponibile nu fac distincție între deficiențe ale sensibilității baroreflexului cauzate de alterarea transducției mecanice a tensiunii arteriale din cauza rigidității vasculare crescute, modificări ale transducției neuronale a procesului de baroreceptor, aferente aferente5 sau a procesului de transfer al aferente5.

Secvențe nervoase baroreflex-simpatice

Deși nu sunt specifice baroreflexului arterial, înregistrările microneurografice în timpul perfuziilor gradate de medicamente presoare sau vasodilatatoare au fost folosite pentru a evalua reglarea reflexă a fluxului simpatic central.46 Modificările tensiunii arteriale induse de astfel de perfuzii au debut relativ lent; studiile la iepuri anesteziați47 și oameni conștienți48 indică faptul că baroreceptorii arteriali transduc oscilațiile de înaltă frecvență mai eficient și cu un câștig mai mare decât oscilațiile de joasă frecvență.49

Variabilitatea ritmului cardiac

Modulația tonic vagală a frecvenței cardiace poate fi, de asemenea, estimată prin determinarea variației sale de la bătăi la bătăi. Variabilele din domeniul timpului utilizate în acest scop includ abaterea standard a tuturor intervalelor de puls normale (adică, excluzând

bătăile ectopice) într-o perioadă definită50, abaterea standard a variațiilor intervalului de puls bătăie cu bătaie, media aritmetică a abaterilor standard derivate din intervale de 5 minute pe o perioadă de înregistrare de 24 de ore (pentru a reflecta numărul de diferenţe succesive ale intervalului de frecvenţă cardiacă pe termen scurt), 50 msec împărţit la numărul total de intervale şi variaţii ale acestor formule.51

Analiza spectrală a atras un interes considerabil ca metodă neinvazivă în domeniul frecvenţei de estimare a contribuțiilor parasimpatice şi simpatice non-neurale şi neuronale la oscilaţiile pe termen scurt şi lung ale frecvenţei cardiace.51-54 Societatea Nord-Americană de Pacing şi Electrofiziologie şi Societatea Europeană de Cardiologie au propus o abordare standardizată a acestor algoritmi de achiziţie şi interpretare a puterii cele mai comune51. folosite pentru dezvoltarea spectrelor de putere sunt transformarea Fourier rapidă, analiza autoregresivă şi analiza spectrală cu granulaţie grosieră. Ultima metodă a fost dezvoltată pentru a aborda observaţia că contribuţiile armonice la variabilitatea ritmului cardiac sunt suprapuse unui „zgomot" nearmonic de bandă largă, care este cel mai proeminent de la 0,00003 până la 0,1 Hz (adică, în intervalul de frecvenţă foarte joasă şi extinzându-se în banda spectrală de frecvenţă joasă [0,05-0,15 Hz]65. trasarea logului puterii spectrale în funcţie de logul frecvenţei (diagrama al/fp).55-57 Odată extrasă componenta nearmonică, pot fi obţinute estimări mai precise ale contribuţiilor armonice reziduale la puterea de joasă şi înaltă frecvenţă (0,15 până la 0,50 Hz). concentraţia puterii spectrale a ritmului cardiac cu benzi de frecvenţă foarte joasă şi joasă.52,58-63

Deoarece blocarea vagală elimină puterea de înaltă frecvenţă, oscilaţiile ritmului cardiac în cadrul acestei benzi au fost atribuite activităţii parasimpatice, respiraţia fiind stimulul său ritmic primar. În preparatele experimentale, puterea de joasă frecvenţă a crescut în timpul dezactivării baroreceptorilor cu nitroglicerină şi a fost prevenită prin stellectomie bilaterală anterioară.53,64 Prin urmare, fluctuaţiile frecvenţei cardiace în cadrul acestor frecvenţe au fost la început considerate reprezentări utile ale modulaţiei neuronale simpatice. Într-adevăr, manevrele cunoscute pentru creşterea fluxului simpatic central, cum ar fi statul în picioare54, înclinarea54,53-57 exerciţiul65 şi presiunea negativă a corpului inferioară57 s-au dovedit a creşte puterea spectrală de joasă frecvenţă, în timp ce scăderi au fost observate în timpul somnului66 şi după p-blocare54 sau simpatoliza centrală cu puterea clonidinei este, de asemenea, sub spectrul clonidinei. influenţată de intrare oscilatorie parasimpatică.53,54,65-69 Pentru a aborda această complexitate, raportul dintre puterea de joasă şi înaltă frecvenţă a fost propus ca o estimare a echilibrului dintre aceste două influenţe neuronale active simultan.53 Deşi acest concept de „echilibru simpatovagal" a fost adoptat de mulţi autori,51 a fost respins de alţii.

Analiza domeniului de frecvenţă ar trebui apreciată în primul rând pentru înţelegerea pe care o permite asupra mecanismelor responsabile de oscilaţiile sistemelor de reglare şi pentru valoarea sa de prognostic la populaţiile cu boli cardiovasculare. În cel mai bun caz, oferă o estimare a măsurii în care nervii simpatici parasimpatici şi cardiaci sunt capabili să moduleze variabilitatea ritmului cardiac în benzi de frecvenţă specifice. Din păcate, deoarece unii autori nu fac distincţia importantă între modularea descărcării neuronale şi

intensitatea acesteia și/sau între fluxul simpatic îndreptat către inimă și paturile vasculare regionale, persistă o confuzie considerabilă cu privire la cercetarea și utilitatea clinică a acestei metode, în special în literatura de specialitate a insuficienței cardiace52,58,60-62,70.

Analiza Cross-Spectral

Algoritmii utilizați pentru a obține spectrele de putere pentru ritmul cardiac pot fi aplicați și pentru tensiunea arterială și semnalele respiratorii. Neurograma tensiunii medii afișează, de asemenea, fluctuații ale descărcării nervoase simpatice musculare, care răspund la modificările tensiunii arteriale, ale ritmului cardiac și ale respirației. Prezența, la subiecții normali, a modificărilor sincrone și concordante ale oscilațiilor de joasă și înaltă frecvență atât ale frecvenței cardiace, cât și ale variabilității MSNA provocate de intervenții care cresc și scad descărcarea simpatică sugerează că fluxul simpatic și parasimpatic poate fi modulat printr-un mecanism comun al trunchiului cerebral.71

Analiza spectrală încrucișată între două variabile de interes poate fi efectuată pentru a determina mărimea sau câștigul (raportul dintre puterea de ieșire/intrare) al funcției de transfer, coerența și întârzierea de fază dintre aceste semnale.72 Câștigul funcției de transfer între tensiunea arterială sistolica (intrare) și oscilațiile intervalului de puls (ieșire) în regiunile de frecvență joasă sau înaltă (a-coeficientul de cercetare a fost acceptat pentru scopuri de cercetare, a fost acceptat ca un coeficient larg). indicele spectral neinvaziv al controlului reflex baroreceptor al frecvenței cardiace39, dar acordul acestuia cu metoda medicamentului vasoactiv este slab.73

În mod similar, câștigul funcției de transfer între tensiunea arterială (intrare) și MSNA (ieșire) poate fi calculat ca o estimare a reglării baroreflexului arterial a traficului nervos simpatic eferent.72

ACTIVAREA SIMPATETICĂ ȘI RETRAGEREA PARASIMPATICE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA UMĂ (vezi și capitolele 13, 45 și 46)

Insuficiență cardiacă cu afectare a funcției sistolice

***Activarea simpatică***

În medie, concentrațiile plasmatice de norepinefrină, prelevate în timpul repausului în decubit dorsal, sunt crescute la pacienții cu disfuncție asimptomatică a VS și cresc în continuare odată cu progresia către insuficiență cardiacă congestivă manifestă.

În sănătate, aproximativ 25% din spillover-ul total de norepinefrină din corp provine de la rinichi și aproximativ 2% din inimă.23 Revarsarea de norepinefrină cardiacă este crescută în insuficiența cardiacă ușoară, înainte de orice creștere evidentă a spillover-ului total de norepinefrină din corp, a impulsului adrenergic renal sau MSNA15 (Figurile 10-32). La pacienții cu disfuncție VS mai avansată, studiați înainte de apariția terapiei contemporane pentru insuficiență cardiacă, clearance-ul norepinefrinei a fost cu o treime mai mic, iar deversarea norepinefrinei pe totalul corpului sa dublat, în comparație cu subiecții de

control. Aproximativ 00% din această din urmă creştere a rezultat dintr-o creştere de două ori până la trei ori a deversării norepinefrinei renale şi o creştere de cinci ori până la douăzeci de ori a deversării norepinefrinei cardiace. capacitatea simpatoexcitatorie cardiacă odată ce insuficienţa cardiacă se dezvoltă.75 Într-adevăr, în insuficienţa cardiacă umană, stresul mental şi exerciţiul de ciclism provoacă creşteri suplimentare ale eliberării neurotransmiţătorilor cardiaci, indicând faptul că rămâne o rezervă adrenergică considerabilă.70

În insuficienţa cardiacă avansată, concentraţiile plasmatice de epinefrină cresc, de asemenea, indicând o activitate crescută a nervului simpatic suprarenal şi eliberare medulară de catecolamine.3 În aceste circumstanţe, epinefrina poate fi transportată în terminalele nervoase simpatice şi încorporată, împreună cu norepinefrina, în vezicule.77 Esler şi colab. 2% din spillover-ul corespunzător de norepinefrină, la insuficienţa cardiacă congestivă netratată, dar nu la subiecţii sănătoşi. De asemenea, a fost detectată eliberarea neuronală din intestin, ficat, plămâni şi rinichi, cuprinzând aproximativ 25% din rata totală de apariţie a plasmei de epinefrină. Implicaţia acestor observaţii, aşa cum se discută mai târziu, este că epinefrina, un agonist puternic al receptorului P2-adrenergic, ar putea ajunge să exercite atât un neurotransmiţător, cât şi un rol umoral în insuficienţa cardiacă.78

Pentru a determina dacă această revărsare crescută de norepinefrină rezultă dintr-un flux simpatic central mai mare sau din modificări ale sintezei, eliberării sau recaptării sale, Leimbach şi colab. au înregistrat MSNA la subiecţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă. Rata medie de declanşare a nervului simpatic a corelat cu concentraţiile plasmatice de norepinefrină şi a fost semnificativ crescută în comparaţie atât cu subiecţii de vârstă egală, cât şi cu subiecţii mai tineri cu funcţie ventriculară normală.79 Ultima observaţie a fost replicată ulterior în studiile care au implicat subiecţi mai tineri cu cardiomiopatie dilatată.80

că aceste creşteri rezultă nu numai dintr-o probabilitate mai mare de declanşare a nervilor, ci şi din mai multe descărcări intra-explozie şi din recrutarea de fibre anterior silenţioase.81 În schimb, activitatea simpatică a pielii nu este crescută la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.82 Această disociere indică faptul că sisteme precum baroreceptorii de presiune înaltă şi joasă, care stabilesc reflexele musculare centrale, dar nu reglează strâns reflexele neuronale ale pielii. fluxul simpatic în insuficienţa cardiacă.

La subiecţii cu o scădere uşoară a fracţiei de ejecţie VS (până la 40%), valorile medii ale grupului pentru incidenţa izbucnirii MSNA sunt intermediare între cele ale pacienţilor cu insuficienţă cardiacă mai severă şi subiecţii de control sănătoşi.40 Există o corelaţie mică sau deloc cu incidenţa izbucnirii MSNA odată ce fracţia de ejecţie scade sub 35%. Foarte important, şi la mulţi pacienţi cu disfuncţie sistolică profundă a VS, frecvenţa izbucnirii nervului simpatic muscular sau frecvenţa corectată a frecvenţei cardiace rămâne în intervalul observat la subiecţii de control de vârstă potriviţi. funcţia (fracţia de ejecţie medie 19%). Pacienţii cu un vârf MSNA Vo2 mai mic de 50% din cel prezis de vârstă, sex şi greutate şi înălţime au avut MSNA constant mai mare în repaus şi în timpul efortului decât subiecţii sănătoşi de vârstă. În contrast, MSNA la pacienţii al căror vârf Vo2 a fost mai mare

de 50% din valoarea lor prezisă a fost remarcabil de similar cu cel al subiecţilor de control de vârstă, în ciuda fracţiei lor medii de ejecţie VS de 18% (Figura 10-4). Aceste constatări, împreună cu identificarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată, de către Rundqvist şi colab., a unei creşteri selective a deversării norepinefrinei cardiace, fără nicio creştere corespunzătoare a valorilor medii pentru activitatea nervilor simpatici musculari sau răspândirea norepinefrinei totale în corp15, pledează împotriva activării simpatice generalizate a insuficienţei cardiace, a caracteristicilor consecvente de ventriculare. disfuncţie sistolică.

În domeniul frecvenţei, subiecţii cu insuficienţă cardiacă şi subiecţii de control potriviţi în funcţie de vârstă prezintă o putere totală MSNA similară, putere armonică, putere nearmonică între 0 şi 0,5 Hz şi densitate spectrală în benzile de frecvenţă foarte joasă (0 la 0,05 Hz) şi înaltă (0,15 la 0,5 Hz).

CH 16

Sever Uşoară până la moderată Sănătos

CHF CHF

Sever Uşoară până la moderată Sănătos

CHF CHF

**FIGURA 16-3 Valorile individuale şi medii ± SEM pentru deversarea NE renală (sus) şi corporală totală (mijloc) şi activitatea nervului simpatic muscular (de jos) în grupurile definite în legenda de la Figura 16-2. ^ Diferenţă semnificativă statistic (P <.05) între insuficienţa cardiacă cronică severă (ICC) şi atât subiecţii sănătoşi, cât şi ICC uşoară până la moderată. (De la Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, et al. Creşterea impulsului adrenergic cardiac precede activarea simpatică generalizată în insuficienţa cardiacă umană. Circulation 1997;95: 169-175.)**

Sever Uşoară până la moderată Sănătos

CHF CHF

CO

10% HG izotonic

80

70

60

50

40

30

20

**FIGURA 16-4 Răspunsul activităţii nervoase simpatice musculare (MSNA) la exerciţiul de mâner (HG) pentru absorbţia maximă de oxigen (vârful VO2) mai puţin de 56% prezis (□, n = 8), vârful V02 mai mare decât 56% prezis (A, n = 6) şi subiecţii normali (•, n = 10). NS, nu este semnificativ. Valorile P declarate se referă la nivelul de semnificaţie al efectului principal al grupului; *P <.05 vs. pre-HG în ambele grupuri cu insuficienţă cardiacă; +P <.05 faţă de pre-HG în vârful V02 >56% doar prezis; #P <.05 vs. V02 vârf >56% prezis în comparaţie cu subiecţii normali. (De la Notarius CF, Atchison DJ, Floras JS. Impactul insuficienţei cardiace şi al capacităţii de exerciţiu asupra răspunsului simpatic la exerciţiul cu mâner. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;280:H969-H976.)**

semnificativ sau absent, în ciuda incidenţei aproape maxime a izbucnirii simpatice, sugerând pierderea progresivă a modulării centrale sau reflexe a traficului simpatic eferent cu insuficienţă cardiacă avansată.72-80

Alterări parasimpatice

Un răspuns tocit al frecvenţei cardiace la creşterea tensiunii arteriale a fost descris pentru prima dată în insuficienţa cardiacă umană de către Eckberg şi colab.87 Răspunsurile bradicardice la stimularea baroreceptorului sinusului carotidian prin sucţiunea gâtului sunt, de asemenea, atenuate.42 Ulterior, alţi investigatori au raportat că pantele pentru sensibilitatea baroreflexă (exprimată fie ca ms/mm Hg, fie ca infuzii perminute/mmHg) fenilefrina şi nitroprusiatul de sodiu pentru a creşte şi a scădea tensiunea arterială sistolică şi, prin urmare, au provocat creşteri şi, respectiv, scăderi reflexive ale intervalului pulsului, au fost mai puţin adânci decât la martorii sănătoşi şi s-au diminuat proporţional cu gradul disfuncţiei sistolice ale VS40, simptomele funcţionale ale Asociaţiei Inimii din New York (NYHA), severitatea şi severitatea inimii mitrale în repaus. azot.40'88'89 Reflexul şi modularea ritmului cardiac vagal tonic, aşa cum este evaluată în domeniul timpului (SDNN), se corelează puternic.89 Reducerile modulării vagale a ritmului cardiac par să se relaţioneze reciproc cu creşterile concomitente ale activităţii simpatice.90

Contribuţii parasimpatice şi simpatice la variabilitatea ritmului cardiac

Pierderea modulării frecvenţei cardiace vagale poate fi detectată atât în domeniul timpului, cât şi în cel al frecvenţei, în stadiul incipient al cardiomiopatiei ischemice sau dilatate.91-92-94 La scurt timp după debutul cardiomiopatiei induse de doxirubicină, puterea spectrală de înaltă frecvenţă scade, în timp ce spectrul de frecvenţă joasă şi puterea spectrală a plasmei nu creşte, iar puterea spectrală a plasmei nu creşte. concentraţii.95

Cu toate acestea, acest indice spectral armonic al modulării adrenergice cardiace nu este în general crescut şi este adesea atenuat la subiecţii cu disfuncţie sistolică VS. Mai multe grupuri au demonstrat adesea o relaţie inversă, mai degrabă decât directă, între puterea spectrală de joasă frecvenţă şi frecvenţa de descărcare în nervii simpatici musculari sau deversarea norepinefrină cardiacă. „predominanţa" componentei de joasă frecvenţă a spectrului de putere a frecvenţei cardiace la pacienţii de clasa II NYHA, dar nu în insuficienţa cardiacă de clasa III sau IV, pe care au atribuit-o denervaţiei simpatice funcţionale în ultimele grupuri.58,96 Trebuie subliniat faptul că spectrele de putere reflectă fidelitatea cu care receptorii oscilaţiilor sinoatriale postjoncţionale răspund mai degrabă la intensitatea oscilaţiilor sinoatriale postjoncţionale, decât a receptorilor discilaţiei atriale. Stimulul simpatic.58,99-101 În timp ce valorile deversării de noradrenalină cardiacă nu sunt afectate de mecanismele postsinaptice, saturaţia sau reglarea în jos a receptorilor p-adrenergici post-juncţionali cardiaci şi afectarea transducţiei semnalului receptorilor p-adrenergici postsinaptici va scădea răspunsul neuro-adrenergic sinod99.

Contribuţiile nearmonice la spectrul de putere al ritmului cardiac nu sunt atenuate în insuficienţa cardiacă, dar complexitatea semnalului ritmului cardiac este mai mică decât la subiecţii cu funcţie ventriculară normală, aparent datorită unei mai puţine modulaţii vagale.97

***Insuficienţă cardiacă cu funcţie sistolică păstrată (vezi capitolele 14 şi 48) Informaţiile cu privire la activarea simpatică în insuficienţa cardiacă cu funcţie sistolice ventriculară păstrată sunt rare. Benedict şi colab. nu au detectat nicio creştere a concentraţiilor plasmatice de norepinefrină la pacienţii înscrişi în registrul Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) care prezentau congestie pulmonară, dar o fracţiune de ejecţie VS mai mare de 45%.102. funcţia sistolică103, în general, sistemul nervos simpatic nu ar părea la fel de activat ca la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu disfuncţie sistolice,104 şi variabilitatea frecvenţei cardiace nu la fel de deprimată.105 MSNA nu a fost încă caracterizat în această populaţie specifică, dar Grassi şi colab.106 au observat o incidenţă semnificativ mai mare a izbucnirii MSNA (dar nu la bărbaţi cu concentraţie plasmatică hipertensiune hiperfrină fără hipertensiune arterială). disfuncţie diastolică, în comparaţie cu subiecţii hipertensivi cu funcţie diastolică normală sau subiecţii control normotensivi. Creşterile bruşte ale activităţii simpatoadrenale pot fi responsabile pentru episoade de edem pulmonar acut la aceşti indivizi.107***

CONSECINŢE CLINICE

Cardiac

La om, prima manifestare a activării simpatice este o creştere selectivă a deversării norepinefrinei cardiace.15 Activarea simpatică cardiacă şi retragerea vagală constituie mecanisme adaptative, angajate pentru a menţine perfuzia tisulară periferică în faţa performanţei cardiace compromise. Cu toate acestea, odată ce congestia devine manifestă, inima suportă cea mai mare creştere proporţională a revărsării regionale de norepinefrină I.74 Astfel, inima în deficienţă este organul pe care l-am expus la cea mai mare magnitudine şi durata de activare simpatică.

Consecinţele miocardice directe ale acestui impuls cardiac intens CH 16 adrenergic includ necroza şi apoptoza miocitelor, 108 fibroza, 109 scăderea numărului de receptori p-adrenergici, scăderea răspunsului receptorilor p1-adrenergici la catecolamine şi alterarea transducţiei semnalului receptorului p-adrenergic,110 prin reglarea alterată a calciului sarcoplasmic113. reticulului114, inducerea exprimării citokinelor proinflamatorii,115 stresul oxidativ,116 distrugerea terminalelor nervoase simpatice117 şi epuizarea conţinutului de norepinefrină miocardică.26 Topografia neuniformă a epuizării norepinefrinei miocardice şi denervarea simpatică ar trebui să perturbe contracţia şi dispersia temporală a relaxării şi dispersiei ventriculare drepte. refractaritate, favorizând aritmogeneza. În insuficienţa cardiacă avansată, norepinefrina cardiacă devine un marker puternic al morţii premature6, iar dacă rezervele cardiace de norepinefrină sunt mari, moartea subită.26

Impactul în insuficienţa cardiacă a tonusului vagal afectat asupra modulării frecvenţei cardiace, a reglarii performanţei VS şi a căilor inflamatorii a fost revizuit recent în detaliu.118

Periferic

Unitatea simpatică excesivă către artere, vene şi rinichi exacerbează tulburările hemodinamice ale insuficienţei cardiace prin creşterea atât a preîncărcării, cât şi a postîncărcării. Stimularea nervilor simpatici renali activează axa renină-angiotensină-aldosteron, favorizează absorbţia tubulară a sodiului şi apei, scade filtrarea glomerulară, creşte rezistenţa vasculară renală şi tocește răspunsul renal la peptida natriuretică atrială. se corelează direct cu rezistenţa la fluxul sanguin în viţel, patul vascular distal de electrodul de înregistrare.80 Această observaţie implică vasoconstricţia mediată simpatic ca un mecanism important pentru creşterea postîncărcării în insuficienţa cardiacă umană. Creşterea fluxului simpatic poate creşte, de asemenea, postsarcina ventriculară prin scăderea complianţei arterei conducte.

Exercita

O reducere a capacităţii de efort, fie din cauza dispneei, fie a oboselii, este un simptom comun al insuficienţei cardiace.121 Au fost identificate mai multe polimorfisme ale receptorilor p2-adrenergici asociate cu performanţa redusă la efort.122 Un factor central care limitează capacitatea de efort este incompetenţa cronotropă din cauza scăderii densităţii receptorilor p-adrenergici cardiaci sau a reacţiei energice crescute la

catecholagen,110 vasoconstricţia reprezintă una dintre câteva limitări periferice.123,124 La pacienţii cu insuficienţă cardiacă (dar nu la subiecţii de control sănătoşi de vârstă egală) absorbţia maximă de oxigen în timpul efortului se corelează invers cu MSNA83 în repaus (Figura 16-5). Deversarea de norepinefrină cardiacă, pe de altă parte, are o relaţie mică cu vârful Vo2 în oricare dintre grupuri.125 Reducerile fluxului sanguin sub nivelurile necesare pentru a satisface cerinţele metabolice locale în timpul efortului pot cauza creşteri reflexive suplimentare ale fluxului simpatic central prin stimularea aferenţilor metaboreceptori din muşchiul scheletic.14

Mortalitatea

Înainte de utilizarea pe scară largă a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi a antagoniştilor p-adrenergici, speranţa de viaţă a majorităţii pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu plasmă venoasă

concentraţiile de norepinefrină mai mari de 800 pg/mL au fost mai mici de 1 an.3-5 Concentraţiile plasmatice crescute de norepinefrină prezic, de asemenea, mortalitatea de orice cauză şi mortalitatea cardiovasculară a pacienţilor asimptomatici cu disfuncţie sistolică VS.126 O relaţie inversă între concentraţiile plasmatice de norepinefrină şi supravieţuirea poate fi încă detectată la pacienţii cu simptome contemporane, inclusiv terapie contemporană. P-blocare.127 Într-un studiu brazilian care a implicat 122 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă, nivelul MSNA a fost un predictor independent semnificativ al mortalităţii.128

O rată crescută marcată a deversării norepinefrinei cardiace, proporţional mai mare decât creşterile corespunzătoare ale deversării totale a norepinefrinei în organism, este o caracteristică în populaţia generală a supravieţuitorilor aritmiilor ventriculare spontane bruşte129 şi un marker deosebit de puternic al mortalităţii la 1 an în insuficienţa cardiacă avansată6 (Figura 16-6). Estimarea rezervelor de norepinefrină cardiacă oferă o perspectivă asupra modului probabil de deces. Într-un grup de 116 pacienţi cu o fracţie medie de ejecţie a VS de 19%, urmărită în medie timp de 18 luni, cei cu rezerve de norepinefrină cardiacă estimate mai mari decât mediana plus deversare crescută de norepinefrină au avut un risc de moarte subită de două ori până la trei ori mai mare, în timp ce pacienţii cu rezerve de norepinefrină miocardică epuizate (rezervele de norepinefrină cardiacă crescute turnover-ul neurotransmiţătorilor şi recaptarea şi stocarea reduse) au avut un risc de deces de două ori până la patru ori mai mare din cauza insuficienţei progresive a pompei.26,130 Evaluarea neinvazivă a captării norepinefrinei cardiace folosind imagistica cu metaiodobenzilguanidină (MIBG) s-a demonstrat, de asemenea, că identifică pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu risc crescut de deces.131,132.

Scăderea sensibilităţii baroreflexului şi pierderea variabilităţii frecvenţei cardiace sunt, de asemenea, asociate cu mortalitatea accelerată prin insuficienţă miocardică progresivă şi aritmii.7-9,11,12,133 Un răspuns reflex atenuat al frecvenţei cardiace la fenilefrină are implicaţii prognostice similare la pacienţii trataţi sau netrataţi cu p-adrenoceptori cu semnalul antagonist al ritmului cardiac nearmonic estimat89.

Deversare NE cardiacă > 310 pmol/min

0,2

p=0,01

5 10 15

Urmărire (luni)

FIGURA 16-6 Sus, Histograma care ilustrează distribuţia frecvenţei ratelor de propagare a norepinefrinei cardiace (NE) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Linia întreruptă indică mediana grupului (310 pmol/min). Datele de mai sus indică rata medie a deversării norepinefrinei cardiace pentru subiecţii sănătoşi, cu limite de încredere de 95%. Spillover-ul cardiac de norepinefrină a fost semnificativ mai mare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (402 ± 37 vs. 105 ± 19 pmol/min; P <.01). De jos, curbele de supravieţuire pentru pacienţii dihotomizate de rata mediană a deversării norepinefrinei cardiace, cu supravieţuire redusă (P = 0,01) la pacienţii cu cele mai mari valori. (Date de la Kaye DM, Lefkovitz J, Jennings GL, et al. Consecinţele adverse ale activităţii înalte a sistemului nervos simpatic în inima umană în deficienţă. J Am Coll Cardiol 1995;26:1257-1263, cu permisiunea Fundaţiei American College of Cardiology.)

parametrii de regresie a legii puterii133 şi puterea armonică de joasă frecvenţă pot fi cei mai sensibili predictori ai morţii subite.11

MECANISME

Modificările controlului neurogen al circulaţiei cu debutul şi progresia insuficienţei cardiace pot apărea din unul sau mai multe elemente responsabile pentru reglarea tonusului autonom, cum ar fi inputul inhibitor şi excitator către neuronii vasomotori ai trunchiului cerebral, modularea corticală a integrării sistemului nervos central şi turnover-ul catecolaminelor şi eferente.

mecanisme care determină ratele de eliberare şi răspunsul receptorului la neurotransmiţători (Figura 16-7).

Influenţe aferente

La subiecţii sănătoşi, aporturile din sinusul carotidian şi arcul aortic „presiune arterială înaltă” şi mecanoreceptorii cardiopulmonari „presiune joasă” oferă principalele influenţe inhibitorii periferice asupra fluxului simpatic, cu descărcarea de la chemoreceptorii arteriali şi „metaboreceptorii” muşchilor furnizând informaţii excitatorii. Componenta vagală eferentă a reflexului baroreceptor de frecvenţă cardiacă este, de asemenea, supusă aportului aferent baroreceptor arterial. În repaus, indivizii sănătoşi prezintă descărcare simpatică scăzută şi variabilitate mare a ritmului cardiac. Răspunsurile reflexe vagale şi simpaticoneurale la perturbările acute ale tensiunii arteriale sunt rapide.

Reflexele baroreceptoare arteriale

Descărcarea nervului baroreceptor arterial este activată de unda de presiune a sistolei şi scade sau tăce în timpul diastolei. Stimularea sistolică a descărcării baroreceptoare va creşte parasimpatic şi va scădea reflexiv fluxul simpatic eferent. Tăcerea baroreceptorului în timpul diastolei elimină inhibarea tonică a fluxului simpatic eferent, rezultând, de exemplu, o explozie de MSNA.30

Controlul baroreflex arterial tocit al frecvenţei cardiace este o trăsătură caracteristică a insuficienţei cardiace umane.87 Deoarece descărcarea nervului aferent baroreceptor, care guvernează atât membrele eferente simpatice, cât şi vagale ale acestui arc reflex, este mai puţin sensibilă la modificările presiunii de distensie locală în modelele experimentale de disfuncţie sistolică ventriculară, reglarea fluxului arterial vagal a fost cea predominantă în viziunea simpatică a fluxului arterial. insuficienţa cardiacă umană sunt afectate în mod egal.17-134-137 Cu toate acestea, evaluarea reflexului baroreceptor de frecvenţă cardiacă la om se bazează pe estimarea indirectă a răspunsului sinoatrial la două intrări autonome distincte şi reglate diferenţiat. În insuficienţa cardiacă, neurotransmisia ganglionară vagală afectată eferentă diminuează răspunsul parasimpatic la stimularea baroreceptorului138, totuşi răspunsul miocardic la acetilcolină este intactă la om139, iar în insuficienţa cardiacă experimentală este crescută. p-adrenoceptorii,141 făcând nodul sinoatrial mai puţin sensibil la modificările provocate prin reflexe ale norepinefrinei eliberate neuronal. Răspunsurile eferente simpatice noncardiace la perturbarea baroreflexului arterial în amonte de ţinta efector pot fi măsurate direct şi specific prin microneurografie. Insuficienţa cardiacă, prin aceste câteva mecanisme, reduce variabilitatea şi complexitatea ritmului cardiac, dar variabilitatea tensiunii arteriale

este similară la pacienţi şi la subiecţii sănătoşi de vârstă,97 sugerând o modulare relativ conservată a fluxului simpatic în această afecţiune.

Brandle şi colab.142 nu au găsit diferenţe în cursul de timp al modificărilor hemodinamicii şi ale concentraţiilor plasmatice de norepinefrină în timpul dezvoltării insuficienţei cardiace induse de stimulare la câini cu şi fără denervare a baroreceptorului sinoaortic şi au concluzionat că afectarea baroreflexului arterial nu ar putea fi responsabilă pentru susţinerea creşterii fluxului simpatic al insuficienţei cardiace în acest model experimental. Rapoartele, în insuficienţa cardiacă, ale unor relaţii inverse semnificative între indicele de lucru al accidentului vascular cerebral şi activitatea nervului simpatic muscular143 şi între debitul cardiac şi spillover-ul de norepinefrină cardiacă144 sugerează că reglarea baroreflexului arterial a descărcării simpatice eferente poate fi de fapt adecvată, atunci când sunt luate în considerare modificările hemodinamice prezente în această afecţiune. Grassi şi colab., folosind metoda medicamentului vasoactiv, au descris o afectare a ambelor membre ale controlului reflex al MSNA care s-a agravat odată cu progresia insuficienţei cardiace.46 Un al doilea studiu a raportat, de asemenea, o scădere a câştigului baroflex arterial, dar, din păcate, în acest raport, vârsta medie a pacienţilor a fost de două ori mai mare decât a

subiecţilor de control88. subiecţii sănătoşi şi cu insuficienţă cardiacă, în timp ce răspunsurile reflexe la stimuli care au crescut şi au scăzut presiunea de umplere cardiacă fără a afecta tensiunea arterială sistemică au fost semnificativ atenuate. Aceşti cercetători au concluzionat că afectarea baroreflexului cardiopulmonar (nu arterial) a fost defectul fundamental în reglarea fluxului simpatic în insuficienţa cardiacă umană145-146 (vezi Figura 16-7).

Două tulburări autonome caracteristice insuficienţei cardiace avansate trebuie luate în considerare cu atenţie atunci când se interpretează rezultatele experimentelor care implică medicamente vasoactive: (1) declanşarea exploziei simpatice musculare este sincronă a pulsului, iar incidenţa acesteia (adică, exploziile/100 de cicluri cardiace) se apropie de 100%; şi (2) răspunsul ritmului cardiac la perturbarea baroreceptorului arterial de către fenilefrină sau nitroprusiat este semnificativ atenuat. Dacă frecvenţa cardiacă se modifică cu greu ca răspuns la aceste intervenţii, există puţine oportunităţi de a modifica din punct de vedere aritmetic o reprezentare dependentă de frecvenţa cardiacă a declanşării nervului simpatic. Dacă efectul raportat al acestor intervenţii medicamentoase asupra frecvenţei exploziilor MSNA este reexprimat în termeni de frecvenţă cardiacă (sau ca modificări ale unităţilor absolute, mai degrabă decât ca procent din valorile de bază), câştigul reglării baroreflexului arterial al MSNA nu este afectat în mod apreciabil.18-19-46-88

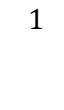


**FIGURA 16-8 Electrocardiograma (ECG), neurograma tensiunii medii pentru (MSNA), tensiunea arterială şi excursiile respiratorii la un tânăr cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal din cauza cardiomiopatiei dilatative. Paroxismele bigeminiei ventriculare au ca rezultat o dublare a duratei ciclului tensiunii arteriale, o perioadă diastolică mai lungă şi tensiune arterială diastolică mai scăzută. Aceste modificări sunt înregistrate imediat de către baroreceptorii arteriali şi au ca rezultat o creştere corespunzătoare a duratei izbucnirii simpatice şi o creştere marcată a amplitudinii izbucnirii. Acestea sunt inversate cu restabilirea ritmului sinusal.**

Câteva linii de dovezi obţinute folosind diferite abordări şi rezumate în Tabelul 16-1, sunt în concordanţă cu conceptul că modularea baroreflexului arterial a fluxului simpatic eferent este relativ intactă în insuficienţa cardiacă umană* (Figurile 16-8 şi 16-9). Dovezi suplimentare pentru funcţionalitatea păstrată a baroreflexului arterial rezultă din experimente recente care implică modelele de insuficienţă cardiacă ritmată-canin şi ovin. În

primul, stimularea electrică a nervului sinusului carotidian pentru a creşte aportul aferent de la baroreceptorul arterial descărcat a provocat o scădere semnificativă a concentraţiei plasmatice de norepinefrină şi a sporit supravieţuirea.148 În cea din urmă, activitatea nervoasă simpatică cardiacă (CSNA) înregistrată direct a fost crescută semnificativ, iar reglarea baroreceptorului a frecvenţei cardiace a fost profund afectată de controlul baroreceptor, dar şi profund afectat de controlul arterial şi arterial. traficul nervos nu se deosebea de cel al oilor normale.75.149

În insuficienţa cardiacă umană, răspunsul eferent renal la descărcarea baroreceptorului arterial se comportă diferit. Într-un studiu, hipotensiunea arterială indusă de nitroprusiat a provocat un procent de 85%

Referinţele 18, 19, 25, 49, 72, 147.

**FIGURA 16-9 A, ECG, activitatea nervului simpatic muscular (MSNA), tensiunea arterială sistemică (TA) şi spectrele de putere ale activităţii nervoase simpatice (FFT-SNA) şi tensiunea arterială în timpul pulsului alternan.**

Înregistrări în timpul nitroglicerinei intravenoase cu dispariţia pulsului alternan. În timpul pulsului alternans, au existat modificări relativ mici ale TA, dar oscilaţii mari în amplitudinea exploziilor nervoase. Fiecare explozie simpatică a urmat TA diastolică precedentă cu 1,2 până la 1,3 secunde, cu o scădere a amplitudinii pe măsură ce TA diastolică a crescut şi invers. Spectrele de putere au fost obţinute prin utilizarea transformării rapide Fourier (FFT) din toate ciclurile cardiace pe o perioadă de 7 minute. În timpul alternanelor (A), au existat două vârfuri atât în semnalul BP, cât şi în semnalul MSNA, unul la ritmul cardiac predominant şi o secundă la jumătate din această frecvenţă - adică corespunzătoare frecvenţei alternative (0,9 Hz). Puterea MSNA la frecvenţa alternanţilor a fost mai mare decât la frecvenţa cardiacă, ceea ce indică faptul că alternanţele simpatice au fost prezente la această frecvenţă în cea mai mare parte a acestei perioade de înregistrare de 7 minute. Vârful de frecvenţă inferioară a dispărut când pulsus alternans a fost abolit (B); picurile reziduale ale TA şi MSNA sunt la ritmul cardiac al acestui pacient.

Înregistrări similare ale ECG, MSNA şi BP şi spectrele de putere pentru MSNA şi BP la un pacient cu insuficienţă cardiacă, dar fără puls alternans (în scopul comparaţiei cu A şi B). Un singur vârf de putere spectrală mare cade pe frecvenţa ritmului cardiac (săgeată) atât în spectrul MSNA, cât şi în spectrul BP. (De la Ando S, Dajani HR, Senn BL şi colab. Sympathetic alternans. Dovezi pentru controlul baroreflex arterial al activităţii nervoase simpatice musculare în insuficienţa cardiacă congestivă. Circulation 1997;95:316-319.)

creşterea deversării NE renale la subiecţii de control sănătoşi, dar nicio schimbare netă la subiecţii cu insuficienţă cardiacă, deşi de la o valoare iniţială de aproape trei ori mai mare.150 Ceea ce nu a putut fi determinat din aceste experimente este dacă absenţa excitaţiei simpatice reprezintă un efect de plafon (adică, spillover-ul renal NE nu poate fi crescut mai mult de la aceste niveluri iniţiale ridicate, aşa cum sugerează experimentul

Ramchandra şi colab.75) sau răspunsul integrat al ovinului. combinaţia de descărcare a receptorului arterial şi cardiopulmonar cu o reducere concomitentă a presiunii venoase renale. Într-un studiu mai recent, nitroglicerina în doză mică a redus selectiv presiunile arterelor pulmonare, fără a modifica spillover-ul renal de NE, fie la insuficienţa cardiacă, fie la subiecţii sănătoşi, în timp ce o doză mai mare, hipotensivă, a fost însoţită de o reducere semnificativă numai la cei cu disfuncţie sistolică.151

Reflexe cardiopulmonare

La subiecţii sănătoşi, reflexele cardiopulmonare provoacă inhibarea simpatiei şi vasodilataţia antebraţului, atunci când sunt stimulate de creşterea presiunii de umplere cardiacă, a volumului sau a stării inotrope, şi simpatia atunci când sunt descărcate prin intervenţii precum flebotomia sau presiunea negativă a corpului inferior nehipotensiv (LBNP)41. Când Middlekauff şi colab.152 au efectuat flebotomie, răspunsul vasoconstrictor reflex al antebraţului la acest stimul a fost atenuat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, în timp ce răspunsul vasoconstrictor cortical renal, evaluat prin tomografia cu emisie de pozitroni, a fost păstrat. La unii pacienţi, presiunea negativă a corpului inferior provoacă vasodilataţie antebraţului, mai degrabă decât vasoconstricţie.153 Activarea aferentelor vagale cu

efectele reflex inhibitorii asupra fluxului simpatic, ca urmare a creşterilor acute ale forţei contractile ventriculare (posibil datorită eliberării constrângerii pericardice) a fost propus ca un mecanism potenţial pentru acest răspuns paradoxal.153-154 Totuşi, fluxul simpatic nu a fost cuantificat în aceste experimente. Ulterior, Dunlap şi colab. au raportat răspunsuri reflexe MSNA foarte atenuate la stimuli care au crescut şi au scăzut presiunea de umplere a inimii fără a afecta tensiunea arterială sistemică.145 În laboratorul nostru, LBNP nehipotensiv a crescut semnificativ deversarea totală a norepinefrinei la subiecţii cu funcţie sistolica ventriculară normală, în timp ce a existat doar o tendinţă sistolică, nu semnificativă, la cei cu o tendinţă ventriculară sistolică, nu semnificativă. funcţia.155

O astfel de afectare nu ar fi suficientă pentru a explica două aspecte ale simpaticexcitaţiei în insuficienţa cardiacă: (1) o creştere selectivă a deversării norepinefrinei cardiace în insuficienţa cardiacă umană uşoară până la moderată, fără modificarea deversării totale a norepinefrinei renale sau a activităţii nervoase simpatice musculare,15 şi (2) prezenţa unei corelaţii mai directe între MSNA sau insuficienţa cardiacă pulmonară, artera capilară pulmonară sau mai avansată. presiunea pană.79.143 Aceste observaţii sugerează că un reflex care sesizează gradul de volum cardiopulmonar sau suprasolicitare de presiune devine activ în insuficienţa cardiacă. Într-adevăr, în modelul de congestie canin indus de stimulare, Wang şi Zucker au documentat sensibilizarea aferentelor simpatice cardiace care răspund la stimularea chimică şi au speculat că creşterea acestui reflex ar putea contribui la creşterea traficului nervos simpatic în insuficienţa cardiacă cronică umană150-157.

• grup CHF

■ Grup de funcţii VS normal

**FIGURA 16-10 Răspunsurile spillover-ului cardiac de norepinefrină (CANESP) la LBNP nehipotensiv şi hipotensiv. H indică grupul funcţional normal al VS; • , grup CHF; C, control; şi RC, recuperare. *P <.05 faţă de grupul de funcţie normal VS la control. (Date de la Azevedo ER, Newton GE, Floras JS, et al. Reducerea presiunii de umplere cardiacă scade spillover-ul de norepinefrină cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation 2000;101:2053-2059.)**

Există dovezi la om pentru activarea, prin creşterea presiunii de umplere, a unui reflex simpaticoexcitator specific cardiac, care poate decurge din nervii aferenţi cardiaci mielinizaţi?159 La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, există o relaţie pozitivă semnificativă între presiunea capilară pulmonară în pană şi spillover-ul de norepinefrină cardiacă.144 spillover în plus faţă de presiunea atrială şi arterială160, la fel ca şi aplicarea scurtă a presiunii pozitive a căilor respiratorii pentru a reduce presiunea venoasă transmurală atrială şi pulmonară (reducerile simultane ale arcului aortic intratoracic şi ale presiunii transmurale VS ar trebui să crească reflexiv fluxul simpatic161). LBNP nehipotensiv, aplicat pentru a reduce umplerea cardiacă selectivă şi presiunea pulmonară, scade spillover-ul de norepinefrină cardiacă în insuficienţa cardiacă, dar nu şi la subiecţii cu funcţie sistolica ventriculară normală (Figura 16-10).155 Deoarece această manevră scade volumul şi debitul cardiac, reducerea norepinefrinei cardiace nu poate creşte spillover-ul total de norepinefrină (nu poate creşte poate fi explicată prin activarea mecanoreceptorilor ventriculari datorită creşterii forţei sistolice.153-154. În schimb, Azevedo şi colab.155 au atribuit răspunsul simpatoinhibitor la LBNP nehipotensiv descarcării aferente mecanoreceptorilor de joasă presiune din inimă şi plămâni care antrenează în mod reflexiv şi adrenergic cardiac5 (1967 selectiv1). Perfuzia salină determină o creştere paradoxală a rezistenţei vasculare antebraţului în insuficienţa cardiacă uşoară, efect neobservat la subiecţii de control162, sugerând că la om, membrul eferent al acestui reflex, atunci când este stimulat acut, ar putea să nu fie selectiv pentru nervii simpatici cardiaci.

Creşterea intensităţii LBNP pentru a induce hipotensiunea sistemică a evocat o creştere semnificativă a deversării norepinefrinei cardiace numai în grupul de control (vezi Figura 16-10),155 o observaţie concordantă cu descrierea anterioară a acestor investigatori a creşterilor similare ale deversării norepinefrinei totale în organism la insuficienţa cardiacă şi la subiecţii sănătoşi, totuşi atenuarea atenuării reflexului cardiac la subiecţii sănătoşi nu creşte atenuarea reflexului cardiac. perfuzie hipotensivă de nitroprusiat de sodiu la cei cu insuficienţă sistolică25. Împreună, aceste constatări sugerează că creşterea normală mediată de baroreflexul arterial a deversării norepinefrinei cardiace, evocată reflex de scăderea tensiunii arteriale sistemice, este temperată semnificativ în insuficienţa cardiacă prin îndepărtarea concomitentă a unui stimul excitator aferent stimulului cardiac simpatic.

Pentru a rezuma, ponderea dovezilor prezente indică faptul că reglarea reflexului baroreceptor arterial al muşchilor şi activităţii simpatice cardiace nu este afectată în insuficienţa cardiacă umană. În consecinţă, rata mai mare de declanşare a nervului simpatic caracteristică majorităţii pacienţilor cu disfuncţie sistolice poate fi considerată un răspuns reflex adecvat la modificări ale hemodinamicii lor sistemice. Principalul defect în reglarea

baroreceptorilor a sistemului nervos simpatic pare să apară, în schimb, din reflexele care îşi au originea în mecanoreceptorii situati în interiorul inimii şi în vascularizaţia pulmonară.146 La unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă, aceste răspunsuri mediate de baroreflex par suficiente pentru a explica nivelul predominant al activităţii simpatice, dar la mulţi alţii, de asemenea, contribuţia reflexelor-excitatorii trebuie să fie considerată media de excitaţie.

Mecanisme nonbaroreflex

**Reflexe de întindere pulmonară. Un reflex care decurge din receptorii de întindere pulmonară dilataţi de inspiraţie va inhiba fluxul simpatic35. La subiecţii sănătoşi, frecvenţa respiraţiei se corelează pozitiv cu frecvenţa de explozie a MSNA şi cu răspunsurile simpaticoneurale reflexe la hipoxie şi hipercapnie. frecvenţa165 şi perioadele scurte de apnee determină creşteri marcate ale MSNA (Figura 16-11). Cu toate acestea, este necesar un volum curent mai mare pentru a inhiba complet MSNA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decât la subiecţii sănătoşi.164 Receptorii senzoriali vagali cu adaptare rapidă a căilor respiratorii, care răspund la inflaţie şi deflaţie, sunt, de asemenea, stimulaţi de creşterea presiunii atriale stângi şi a volumului lichidului pulmonar extravascular.166.**

**Reflexe chemoreceptoare periferice. Contribuţia chemoreceptorilor arteriali la activarea simpatică în modelele experimentale de insuficienţă cardiacă a fost revizuită recent în detaliu de către Schultz şi colab.167 La subiecţii sănătoşi, expunerea scurtă la hipoxie poate provoca creşteri susţinute ale MSNA, persistând bine după reoxigenare.168 Sensibilitatea crescută a chimioreceptorilor periferici la hipoxie este raportată a fi prezentă în insuficienţa cardiacă tratată aproximativ40% în cazul insuficienţei cardiace tratate cu aproximativ 40%. pacienţi169.170 (vezi Figura 16-7). Cu toate acestea, în două studii, inhalarea de 100% O2 pentru a suprima aportul chemoreceptorului periferic nu a avut nici un efect asupra valorilor medii ale grupului pentru MSNA, sugerând că simpatia mediată de chemoreceptori ar putea să nu fie atât de răspândită.171-172 Di Vanna şi colab. pacienţii cu insuficienţă cardiacă comparativ cu subiecţii de control. Activarea simpatică indusă de reflexul chemoreceptor carotidian în insuficienţa cardiacă poate avea o importanţă mai mare în timpul efortului decât în starea de repaus.174**

Sensibilitatea crescută la chemoreceptori periferici dă naştere la mai multe tulburări ale sistemului autonom cu implicaţii prognostice adverse. Acestea includ concentraţii mai mari de norepinefrină în plasmă şi peptide natriuretice cerebrale, controlul baroreflex arterial afectat al ritmului cardiac, frecvenţa cardiacă de foarte joasă frecvenţă şi puterea spectrală a tensiunii arteriale, dar pierderea variabilităţii frecvenţei cardiace la frecvenţă joasă, dezvoltarea de oscilaţii periodice în respiraţie la frecvenţă foarte scăzută atât în timpul somnului, cât şi în starea de veghe, răspunsuri ventilatoare îmbunătăţite, cum ar fi efortul ventilator şi creşterea răspunsurilor ventilatorii. tahicardie.169,170,175-178 La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu boală pulmonară obstructivă cronică coexistentă, concentraţii plasmatice semnificativ mai mari de norepinefrină pot reflecta hipoxemie cronică.179

Tulburări de respiraţie legate de somn (vezi şi capitolul 32)

În mod normal, somnul cu mişcări nerapide ale ochilor (non-REM) este caracterizat prin reduceri ale fluxului simpatic central, ale frecvenţei cardiace, ale volumului stroke şi ale rezistenţei vasculare sistemice. Tensiunea arterială scade în mod obişnuit cu 20% până la 25% de la nivelurile medii de veghe.180-183 Activitatea vagală, şi în special controlul baroreflex arterial al frecvenţei cardiace, este crescută.184-185 Paroxismele de descărcare simpatică provocând creşteri ale frecvenţei cardiace şi ale tensiunii arteriale apar în timpul mişcării rapide a ochilor (REM), dar în general, somnul REM cuprinde doar 118% de timp. disfuncţia în sine este asociată cu durata mai scurtă a somnului şi somnul întrerupt,180,187 rezultând o povară adrenergică zilnică integrată mai mare. Cu toate acestea, apneea în somn este evidentă la majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă simptomatică cronică studiaţi în rapoartele publicate, aproximativ o treime prezentând apnee obstructivă în somn (OSA) şi o treime apnee centrală în somn (CSA).188-189.

Prin dezactivarea receptorilor de întindere pulmonară şi stimularea chemoreceptorilor periferici şi centrali prin hipoxie şi hipercapnie, fiecare pauză în respiraţie în timpul somnului determină creşteri profunde ale MSNA.33,190-193 Această excitaţie simpatică este independentă şi în plus faţă de orice răspuns reflex la descărcarea mecanoreceptorilor care rezultă din insuficienţa pompei sau hipotensiunea sistemică. Eforturile inspiratorii împotriva căilor aeriene superioare prăbuşite, aşa cum se întâmplă în apneea obstructivă în somn (OSA), vor genera oscilaţii extreme negative ale presiunii intratoracice (adică o creştere bruscă a postsarcinii VS). Deoarece inima aflată în deficienţă este mai sensibilă la creşterea postîncărcării, obstrucţia provoacă o scădere acută a volumului sistologic şi a tensiunii arteriale diastolice.194 Această descărcare a baroreceptorilor arteriali provoacă o creştere reflexă a MSNA de o intensitate mai mare în insuficienţa cardiacă decât la subiecţii de control cu funcţie normală a VS, care sunt mai capabili să menţină tensiunea arterială sistemică stabilă în faţa unui somn stimulator195. termină un eveniment apneic, este însoţită de o creştere suplimentară a fluxului simpatic central, o creştere a tensiunii arteriale peste nivelurile de veghe şi o scădere a variabilităţii ritmului cardiac din cauza reducerii concomitente a tonusului vagal. concentraţia de norepinefrină decât este necesară pentru menţinerea homeostaziei circulatorii. Expunerea nocturnă şi în timpul zilei la un impuls adrenergic intens108 ar putea duce, în timp, la hipertensiune arterială cronică.197,198.

La pacienţii cu SAOS, dar funcţie normală a VS studiată în timpul stării de veghe, efectele secundare ale acestor stimuli simpatoexcitatori nocturni induc susţinute aceste stimuli simpati-excitatori nocturni susţinute induc creşteri susţinute ale MSNA în timpul stării de veghe. disfuncţie sistolică. Grassi şi colab.201 au descris MSNA mai mare în timpul zilei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu obezitate sau hipertensiune arterială, dar nu au raportat prevalenţa apneei în somn la această populaţie. Într-un studiu care a implicat 00 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă, dintre care 43 au avut un indice de apnee hipopnee (AHI) de 15 evenimente pe oră,85 MSNA în timpul stării de veghe a fost semnificativ mai mare la

cei cu apnee în somn. La cei cu OSA predominant, MSNA a fost crescut cu 11 explozii la 100 de bătăi ale inimii. Când OSA a fost abolită la un subgrup de astfel de pacienţi cu 1 lună de presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP), MSNA a scăzut cu 12 explozii la 100 de bătăi ale inimii.85,202 În absenţa apneei de somn, MSNA la pacienţii trataţi cu insuficienţă cardiacă nu este semnificativ mai mare decât cea a subiecţilor de control cu vârste egale (Figura 10-12). Astfel de date furnizează dovezi importante în insuficienţa cardiacă umană pentru convergenţa asupra neuronilor simpatici centrali de intrare de la două influenţe simpaticoexcitatoare independente (insuficienţă cardiacă şi apnee în somn) care acţionează în mod concertat pentru a creşte MSNA printr-un proces de însumare aditivă203 (Figura 10-13). Ratele de mortalitate la pacienţii cu AOS netratate şi insuficienţă cardiacă sunt mai mari decât cele ale pacienţilor cu insuficienţă cardiacă fără AOS,204 ceea ce sugerează că această simpatoexcitaţie suplimentară mediată de AOS are potenţialul independent de a accelera progresia disfuncţiei sistolice.

La unii pacienţi s-a observat o tranziţie de la apnee predominant obstructivă la începutul nopţii la evenimente în principal centrale spre trezire.205 Se observă, de asemenea, o prelungire a timpului de circulaţie şi o reducere a Pco2 sub pragul apneei. Aceste observaţii sugerează că aceste creşteri repetitive ale postîncărcării VS în timpul obstrucţiilor căilor respiratorii

determină deteriorarea funcţiei sistolice pe parcursul nopţii, cu revenire venoasă crescută şi presiunea de umplere a VS stimulând hiperventilaţia şi hipocapnia. În cazul în care acest tipar progresează pe o perioadă de luni sau ani, coexistenţa apneei obstructive ar putea predispune pacienţii cu insuficienţă cardiacă la agravarea funcţiei sistolice VS şi la apneea centrală de somn.

În comparaţie cu pacienţii cu insuficienţă cardiacă potriviţi pentru fracţia de ejecţie şi alte caracteristici clinice, dar fără tulburări respiratorii legate de somn, cei cu CSA au o excreţie urinară nocturnă mai mare de norepinefrină şi concentraţii plasmatice crescute de norepinefrină în timp ce sunt treji. Mărimea unei astfel de activări este proporţională cu frecvenţa trezirii din somn şi cu gradul de hipopnee legată de apnee.206 MSNA în timpul stării de veghe este, de asemenea, mai mare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu, decât fără, CSA.85 Mansfield şi colab.207 au raportat rate mai mari de spillover de norepinefrină cardiacă şi totală a corpului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, CSA sau cu diferenţe mai mari atribuite acestor pacienţi cu insuficienţă cardiacă, CSA sau cu SA mai mare decât diferenţele cu OSA. decompensare hemodinamică la cei cu CSA. O comparaţie directă cu literatura microneurografică nu este posibilă deoarece aceşti investigatori nu au măsurat MSNA şi au folosit un indice apnee-hipopnee destul de scăzut (>5 evenimente pe oră) pentru a defini apneea în somn.

Ischemia şi infarctul miocardic (vezi şi capitolul 23)

**Mecanisme nonbaroreflex. Ischemia miocardică şi infarctul anterior, foarte frecvente în populaţia cu insuficienţă cardiacă, ar trebui, de asemenea, să exercite, prin mai multe mecanisme, un efect suplimentar acut sau cronic asupra fluxului simpatic, care este atât aditiv, cât şi independent de magnitudinea funcţiei sistolice ventriculare şi de tulburarea hemodinamică consecventă.208,209.**

Însumarea şi interacţiunea reflexelor care provoacă răspunsuri similare direcţional

Inima Insuficienţă de somn Apnee

Insuficienţă cardiacă

Dormi

apnee

Insuficienţă cardiacă

Abrupt

apnee

Neuroni simpatici

Neuroni simpatici

Neuroni simpatici

**MSNA**

**MSNA**

**FIGURA 16-13 Convergenţa inputului aferent de la două seturi de reflexe (în acest exemplu, insuficienţă cardiacă şi apnee în somn) care provoacă efecte similare direcţional (în acest exemplu, excitatoare) asupra activităţii nervoase simpatice musculare (MSNA) se poate însuma şi interacţiona central prin inhibiţie reciprocă (redundanţă), sumă aditivă simplă sau facilitare reciprocă. Diferenţa de MSNA înregistrată în timpul stării de veghe la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu şi fără apnee obstructivă în somn (OSA) 85 este eliminată atunci când OSA este abolită.202 Această constatare este în concordanţă cu conceptul că aceşti doi stimuli simpaticoexcitatori interacţionează printr-un proces de însumare aditivă simplă. (Reprodus cu permisiunea Fundaţiei American College of Cardiology de la Floras JS.**

**Activarea sistemului nervos simpatic în insuficienţa cardiacă umană. Implicaţiile clinice ale unui model actualizat. J Am Coll Cardiol 2009;54:375-385.)**

Atât ischemia peretelui anterior, cât şi cea inferoposterior provoacă simpatia reflexă prin stimularea nervilor aferenţi simpatici cardiaci.210 Stimularea, prin ischemie, a receptorului vaniloid-1 pe nervii aferenti spinali cardiaci poate reprezenta o cale de semnalizare care mediază acest răspuns reflex.211

Deşi aferentele simpatice cardiace pot fi stimulate de scăderea fluxului sanguin miocardic peste pragul pentru angină pectorală,159 răspunsul simpaticoexcitator reflex (care este inversat prin stellectomie) este cel mai evident în timpul ischemiei transmurale.210 Dacă debitul cardiac şi, prin urmare, tensiunea arterială ar scădea ca o consecinţă a descarcării ischemice sau a electomiei sinotice, ar trebui să fie creşterea reflexă în continuare a fluxului simpatic. Aferentele vagale care decurg din segmentele ventriculare inferoposterioare evocă un răspuns depresor.212-214 Infarctul miocardic anterior va întrerupe cursul intrării mecanoreceptorilor către aferentele vagale cu efecte inhibitoare asupra fluxului simpatic.209,215.

În concordanţă cu acest concept, la 6 luni după infarctul miocardic, pacienţii cu fracţiune de ejecţie relativ conservată (media 52%) au avut o incidenţă semnificativ mai mare a exploziei MSNA cu fibre unice şi multifibră decât pacienţii cu boală coronariană sau subiecţii de control.216 Diferă, altfel, pacienţii similari clinic cu cardiomiopatie ischemică şi nonischemică în ceea ce priveşte activarea simpatică? Concentraţii plasmatice mai mari de norepinefrină217 şi putere spectrală a frecvenţei cardiace de frecvenţă scăzută relativ mai mare218 au fost descrise pentru pacienţii cu ischemie în comparaţie cu cardiomiopatie dilatativă, în timp ce Grassi şi colab.219 au raportat valori practic identice pentru MSNA în aceste două cohorte. În schimb, într-un studiu comparativ al pacienţilor trataţi cu cardiomiopatie dilatată ischemică şi neischemică, care erau cu 5 până la 10 ani mai tineri şi aveau fracţiuni de ejecţie mult mai mici (22% faţă de 33% pentru grupul italian), MSNA a fost semnificativ mai mare la cei cu cardiomiopatie ischemică şi, în plus, vârful lor a fost semnificativ mai mic.

În insuficienţa cardiacă avansată, tulburările metabolice, cum ar fi creşterea producţiei de radicali liberi şi o trecere de la glucoză la o oxidare mai mare a acizilor graşi de către miocite subperfuzate pot stimula simpatia excitaţiei în cardiomiopatia nonischemică.221-222 O creştere a impulsului simpatic eferent va epuiza depozitele de acid glicogen şi stimula oxidarea glicogenului cardiac; corpii cetonici din sânge în insuficienţa cardiacă se corelează direct cu concentraţiile plasmatice de norepinefrină.223

**Reflexe excitatorii care decurg din muşchii scheletici. Mai multe mecanisme neuronale, care decurg din muşchiul scheletic, au capacitatea de a creşte punctul de referinţă pentru fluxul simpatic central în insuficienţa cardiacă (vezi Figura 16-7). Acestea includ (1) un reflex simpaticoexcitator, stimulat de adenozină, cu participarea angiotensinei care acţionează prin intermediul receptorului AT1 ca intermediar neuronal224,225; (2) creşteri ale presiunii venoase locale226; (3) un mecanoreflex muscular227 provocat de exerciţiul pasiv, prezent la insuficienţa cardiacă, dar nu la subiecţii de control sănătoşi; şi (4) un metaboreflex muscular provocat atât de mânerul izoton, cât şi de cel izometric.14-225 Metaboreflexul, care apare în principal din fibrele senzoriale de tip IV, este activat la o sarcină de lucru mai mică în insuficienţa cardiacă decât la subiecţii de control sănătoşi de vârstă. Este important că răspunsul reflex MSNA la efort şi ischemia musculară după exerciţiu, declanşat folosind o manevră care captează metaboliţii ischemici în antebraţ, este**

**mai proeminent la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu Vo2 de vârf scăzut decât la pacienţii potriviţi pentru fracţiunea de ejecţie (<20% în ambele grupuri) cu un vârf de Vo2 mai mare de 56% din acea perioadă (figură estimată în funcţie de sex şi vârstă. 16-4).14 Această ultimă constatare implică faptul că comparaţiile între indivizii de activare simpatică obţinute numai în condiţii de repaus subestimează amploarea şi consecinţele adverse ale activării simpatice atunci când astfel de pacienţi cu insuficienţă cardiacă sunt activi fizic.**

**Reflexe excitatorii care decurg din rinichi. S-a demonstrat că un semnal aferent de la rinichiul uremic stimulează activitatea nervului simpatic muscular la pacienţii cu insuficienţă renală cronică.228,229 Această cale simpaticoexcitatorie poate deveni activă şi importantă funcţional la pacienţii a căror insuficienţă cardiacă congestivă moderată până la severă este însoţită de insuficienţă renală sau presiune venoasă crescută în situaţia insuficienţei cardiace drepte.**

Integrare centrală şi interacţiuni

Nervii baroreceptori şi chemoreceptori aferenţi se termină în nucleul tractus solitarius, care trimite informaţii excitatorii către corpurile celulare situate în medula ventrolaterală caudală (VLM). Descărcarea din VLM caudal are efecte inhibitoare asupra neuronilor localizaţi în medula VLM rostrală care, la rândul lor, măresc viteza de declanşare a neuronilor preganglionari simpatici din coloana celulară intermediolaterală a măduvei spinării. Intrările din centrele respiratorii adiacente şi regiunile subcorticale suprabulbare implicate în reglarea cardiovasculară interacţionează cu aceste căi în mai multe locuri pentru a modula în continuare fluxul simpatic central. O gamă largă de neurotransmiţători, inclusiv catecolamine, oxid nitric şi peptide, mediază aceste interacţiuni.230

Măsurând ratele de apariţie a norepinefrinei în vena jugulară internă, împreună cu cele ale metaboliţilor săi lipofili, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) şi 3,4-dihidroxifenilglicol (DHPG), grupul lui Esler a demonstrat creşteri semnificative ale insuficienţei cardiace umane în deversarea jugulară internă a spillover-ului jugular intern, PG, MHPG şi metabolitul serofinei, MHPG şi MHPG. 5-HIAA,144,231 şi o corelaţie pozitivă semnificativă între turnover-ul norepinefrinei cerebrale şi spillover-ul norepinefrinei cardiace.231 Prelevarea selectivă a efluentului venos din regiunile corticale şi subcorticale, Aggarwel şi colab. au detectat turnover-ul subcortical suprabulbar de patru ori mai mare al norepinefrinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă tratată cu insuficienţă cardiacă cu tendinţă de control. mai jos. În plus, a existat o corelaţie pozitivă semnificativă între turnover-ul subcortical al norepinefrinei şi spillover-ul total al norepinefrinei în grupul cu insuficienţă cardiacă, o observaţie în concordanţă cu ipoteza acestor autori că activarea neuronilor noradrenergici care se proiectează rostral din trunchiul cerebral mediază excitaţia simpatică în insuficienţa cardiacă. Datorită participării lor la excitare, vigilenţă şi controlul circulator la şobolan, nucleii de norepinefrină cerebrală din locus coeruleus au primit o atenţie deosebită.233 Perturbarea cronică a somnului în insuficienţa cardiacă (chiar şi în absenţa tulburărilor respiratorii nocturne)187 poate stabili o stare de excitare crescută, crescând, ca urmare, impulsul adrenergic.

Odată cu progresia simptomelor de insuficienţă cardiacă, răspunsurile neuronale ventilatorii şi simpatice la stimularea chemoreceptorului central prin hipercapnie sunt crescute170,173,175,234,235 şi atenuează simpatoinhibarea intra-respiratorie235. apneele acţionează, la rândul lor, pentru a stimula în continuare fluxul simpatic central, cu simpatioexcitaţie exagerată235 şi transferul MSNA ridicat în starea de veghe.85,206 În cea mai recentă serie publicată, implicarea a 60 de pacienţi consecutivi cu insuficienţă cardiacă de clasa I-III (FEVS medie 31%), care au primit terapie concomitentă, prevalenţa hipercapniei a fost crescută la terapie. 47%.170

Conceptul conform căruia sistemul nervos central pur şi simplu integrează informaţiile din aceste câteva intrări aferente şi apoi transmite pasiv ieşirea a fost înlocuit de dovezi experimentale şi clinice care demonstrează o contribuţie activă la tulburările autonome ale insuficienţei cardiace.142 Alterări centrale în câştigul arterial sau

**268 modularea baroreflex cardiopulmonar a fluxului simpatic nu sunt accesibile pentru a fi studiate la om, dar în experienţă.**

I modele de insuficienţă cardiacă mentală, grupul lui Zucker a documentat creşterea centrală a reglarii reflexe aferente simpatice cardiace a activităţii nervoase simpatice renale, care rezultă din creşterea angiotensinei II centrale, scăderea tezei synCH 16 locale a NO neuronal, care exercită acţiuni simpatoinhibitoare la mai multe locuri ale creierului,237 şi generarea de specii reactive de oxigen. Aceste acţiuni şi interacţiuni au consecinţe simpaticoexcitatoare importante.238-239 Supraexprimarea NO sintazei inductibile în RVLM de către vectorii adenovirali creşte şi activitatea simpatică prin generarea de specii reactive de oxigen.240

Angiotensina II inhibă secreţia vagală, creşte fluxul simpatic central şi interacţionează cu baroreflexul arterial în mai multe locuri din interiorul şi din afara barierei hemato-encefalice.241-245 La câinii fără insuficienţă cardiacă, răspunsul hipotensiv la stimularea cronică a baroreceptorilor carotidieni este atenuat dacă angiotensina II este perfuzată concomitent de reflexul cardiac simpatic puternic. perfuzie centrală cronică de angiotensină II247; la şobolanii cu insuficienţă cardiacă cronică acest reflex poate fi normalizat prin administrarea centrală de oligodeoxinucleotide antisens la ARNm al receptorului AT1.248 Creşterile mediate simpatic ale eliberării de renina renală în insuficienţa cardiacă ar putea genera, prin urmare, o buclă de feedback pozitiv, amplificând descărcarea adrenergică prin aceste acţiuni centrale ale angiotensinei II.

La şobolanii cu insuficienţă cardiacă congestivă, o creştere a fluxului simpatic renal şi resetarea reglării acestuia de către reflexul baroreceptor arterial ar putea fi inversată prin perfuzii intracerebroventriculare de fragmente Fab (ca inhibitori ai activităţii asemănătoare ouabainei), antagonistul receptorului angiotensinei II AT1, losartanul, 248-252 sau un inhibitor de conversie a angiotensinei nu a fost observat în engiotensină. şobolani transgenici cu deficienţă de angiotensinogen cerebral.254 Într-un model de insuficienţă cardiacă de iepure, simpatia a rezultat din creşterea expresiei genei a receptorului AT1 al angiotensinei VLM rostral şi a subunităţii NAD(P)H oxidazei, cu o reglare în creştere a

producţiei de superoxid.238,255. calea speciilor de oxigen care poate regla excitabilitatea neuronală prin modularea funcţiei canalului ionic.256 În acest model, creşterea centrală crescută a câştigului reflexului cardiac, mai degrabă decât pierderea aportului baroreceptor arterial,142 contribuie la creşterea punctului de referinţă pentru fluxul simpatic în insuficienţa cardiacă cronică.257-259 Receptorii centrali mineralocorticoizi participă, de asemenea, la reglarea fluxului simpatic. La şobolanii cu insuficienţă cardiacă experimentală, perfuzia intracerebroventriculară de spironolactonă a redus declanşarea nervului simpatic renal şi a mărit reglarea baroreflexului arterial.260 S-a raportat, de asemenea, că aldosteronul de origine suprarenală stimulează sistemul renină-angiotensină a creierului prin creşterea nucleului paraventricular (hipotalamic) al receptorului angiotensină AT1 şi al receptorului N ARNm(proteina) oxidază NAD1. expresie şi concomitent concentraţiile plasmatice de NE.261 Recent descrisă este o cale simpaticoexcitatorie centrală suplimentară mediată de citokine, care poate fi atenuată de citokine antiinflamatorii262 sau de blocarea receptorilor mineralocorticoizi.263.

Mecanisme eferente

Neurotransmisia ganglionara

Principalul defect în modularea parasimpatică a frecvenţei cardiace în insuficienţa cardiacă experimentală pare să se situeze la nivelul neurotransmisiei ganglionare vagale.138 În schimb, prin stimularea neurotransmisiei ganglionare simpatice şi adrenomedulare, creşterea angiotensinei II în insuficienţa cardiacă ar putea creşte eliberarea de norepinefrină şi epinefrină.241.

Mecanisme prejoncţionale şi interacţiuni simpaticovagale eferente

În modelul de hamster al cardiomiopatiei dilatate, creşterile precoce ale turnover-ului norepinefrinei cardiace, ale activităţii tirozinhidroxilazei şi dopamină p-hidroxilazei şi a rezervelor de dopamină cardiacă sunt urmate de epuizarea conţinutului de norepinefrină miocardică şi distrugerea terminalelor nervoase simpatice. şi o creştere a norepinefrinei plasmatice au fost urmate de o reducere a captării norepinefrinei cardiace şi a densităţii transportoarelor şi o scădere ulterioară a densităţii receptorilor p miocardici, cu normalizare treptată după terminarea stimularii.264

Experimentele de legare a radioligandului în ventriculi derivaţi de la pacienţi cu insuficienţă cardiacă de clasa II-IV au detectat o scădere semnificativă de până la 30% a densităţii purtătorilor de captare a norepinefrinei-1.265 Studiile de diluţie izotopică au identificat o eficienţă redusă a captării norepinefrinei, astfel încât răspândirea acesteia în sinusul coronarian a fost crescută mai mult decât eliberarea sa proporţională neurologică. al15 a calculat că extracţia fracţionată a norepinefrinei este de 87% la martorii sănătoşi, dar doar 60% la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Aceste anomalii ale captării norepinefrinei cardiace pot fi îmbunătăţite cu blocarea cronică a receptorilor B-adrenergici266 şi, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolica păstrată, cu antagonistul receptorului angiotensinei II AT1, candesartan267.

Eliberarea norepinefrinei din terminaţiile nervoase simpatice şi descărcarea de acetilcolină din nervii vagali pot fi, de asemenea, mărite sau suprimate de agonişti endogeni sau exogen, care acţionează asupra unei game largi de receptori prejoncţionali. Eliberarea de norepinefrină de la terminaţiile nervoase simpatice cardiace, intratoracice şi periferice şi eliberarea de catecolamine din medula suprarenală pot fi facilitate prin stimularea receptorilor p2-adrenergici prejoncţionali de către agonistul său endogen, epinefrina.77-78-268-272. terminale nervoase, încorporate în vezicule împreună cu norepinefrină şi eliberate ca cotransmiţător77,273 cu o potenţială acţiune simpatico-facilitatoare prejoncţională.78

În contrast, agoniştii receptorilor a2-adrenergici, cum ar fi clonidina, inhibă eliberarea norepinefrinei. Observaţiile referitoare la importanţa funcţională a unei astfel de inhibiţii în insuficienţa cardiacă umană sugerează selectivitate regională, ventriculul stâng274, dar nu şi adrenoreceptorii a2 din antebraţ275 păstrând această capacitate inhibitoare.

Polimorfismele receptorilor adrenergici prejoncţionali ar putea contribui la variaţia interindividuală a eliberării norepinefrinei. Într-un studiu retrospectiv de asociere genetică, Small şi colab.276 au detectat o creştere de şase ori a riscului de a dezvolta insuficienţă cardiacă la subiecţii de culoare homozigotă pentru polimorfismul hipofuncţional prejoncţional a2C Del322-325 şi o creştere de zece ori la cei care au fost, de asemenea, homozigoţi pentru p1Arg329 postjoncţional hiperfuncţional, care demonstrează o afinitate mai mare a receptorului, acicluzei şi in vivo. generarea crescută a forţei contractile în trabeculele ventriculare drepte ale inimii nedefectuoase şi care nu sunt expuse la izoproterenol.277 Aceşti autori au propus că acest risc crescut de insuficienţă cardiacă a rezultat dintr-o îmbunătăţire sinergică a polimorfismelor în cadrul acestor două căi de transducţie a semnalului adrenergic. Cu toate acestea, în acest raport iniţial, nu au fost furnizate date funcţionale directe privind eliberarea de norepinefrină cardiacă sau receptivitatea postjoncţională, cum ar fi ritmul cardiac.276 În schimb, la subiecţii sănătoşi, variabilitatea tensiunii arteriale şi a răspunsului norepinefrinei plasmatice la agonistul selectiv a2-dexmedetomidină nu a fost afectată de acest genotip,278 şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă,278 şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. nicio relaţie între polimorfismele a2C Del322-325 sau B2-adrenoceptor şi rata eliberării norepinefrinei cardiace. Curios, relaţia

între eliberarea de norepinefrină şi ritmul cardiac a fost mai abruptă la homozigoţii B2-adrenoceptor Arg 16, ceea ce implică o capacitate de răspuns postjoncţională crescută.

Receptorii muscarinici M2 de pe terminaţiile nervoase adrenergice atenuează, de asemenea, eliberarea de norepinefrină atunci când este stimulată de acetilcolină.280-282 Perfuzia intracoronară de acetilcolină la subiecţii cu disfuncţie sistolică VS şi creşterea impulsului adrenergic cardiac a scăzut deversarea norepinefrinei cardiace, un efect controlat cu funcţia sistolică normală a subiecţilor în LV. Blocarea receptorilor cu atropină nu a avut niciun efect în grupul cu insuficienţă cardiacă, dar a crescut spillover-ul norepinefrinei cardiace la subiecţii de control.283 Dimpotrivă, eliberarea crescută de norepinefrină de la terminaţiile nervoase simpatice inhibă eliberarea de acetilcolină prin stimularea receptorilor adrenergici a1 prejoncţionali de pe terminaţiile nervoase vagale. calea antiadrenergică, care

necesită activarea receptorului colinergic muscarinici mediată de eNOS.285 Expresia Neuregulinei-1 creşte iniţial şi apoi scade odată cu dezvoltarea insuficienţei cardiace congestive.285 Alţi neurotransmiţători simpatici, cum ar fi NPY, care inhibă eliberarea de acetilcolină228-286-287 pot exercita, de asemenea, o acţiune vagolitică în avans.

În preparatele experimentale, s-a demonstrat că receptorii AT1 prejoncţionali facilitează eliberarea neuronală şi suprarenală a catecolaminelor atunci când sunt stimulate de angiotensina II241,288-290, dar s-a dovedit dificil de replicat această acţiune în insuficienţa cardiacă umană.291

Anticorpii activatori circulanţi împotriva adrenoceptorilor B1 şi/sau B2, prezenţi la aceiaşi pacienţi cu cardiomiopatie dilatativă, pot mima o stare de simpaticoexcitaţie marcată.292

IMPLICAȚII TERAPEUTICE

Agenţii inotropi catecolaminergici pozitivi parenterali au fost printre cele mai timpurii terapii pentru insuficienţa cardiacă. În mod acut, perfuzia de dobutamina determină o reducere semnificativă a deversării norepinefrinei cardiace, un efect atribuit reducerii presiunii de umplere cardiacă şi activării mecanoreceptorilor ventriculari.293 Cu toate acestea, administrarea pe termen lung a simpatomimeticelor s-a dovedit, în mod constant, că creşte mortalitatea, iar aplicarea metodei izotopice a demonstrat că pacienţii cu insuficienţa cardiacă eşuează conceptul de izotopi. suport inotrop pentru a compensa denervarea simpatică. Utilizarea acestor agenţi este acum limitată la ameliorarea pe termen scurt.

Din perspectiva sistemului nervos autonom, managementul farmacologic şi nonfarmacologic actual al insuficienţei cardiace se bazează pe următoarele ipoteze: (1) la majoritatea pacienţilor, magnitudinea activării simpatice este peste cea necesară pentru menţinerea homeostaziei cardiovasculare; (2) după cum este evident din literatura despre transplant294 şi din literatura despre dispozitive259, multe dintre mecanismele care contribuie la activarea simpatică şi la retragerea parasimpatică în insuficienţa cardiacă rezultă din modificări funcţionale, reversibile, mai degrabă decât daune ireversibile; şi (3) intervenţiile care contracarează hiperactivitatea simpatică cardiacă vor îmbunătăţi atât simptomele, cât şi prognosticul. Au fost urmărite mai multe strategii terapeutice, cu grade diferite de succes: (1) atenuarea stimulilor simpaticoexcitatori, (2) modularea traficului nervos simpatic şi eliberarea norepinefrinei, (3) blocarea receptorilor adrenergici, (4) simpatoliza centrală şi (5) creşterea tonusului vagal.

Prin modularea traficului nervos simpatic şi a eliberării de NE, opunându-se stimulării adrenoceptorilor fie prin catecolamine eliberate neuronal, fie prin intermediul catecolaminelor circulante, sau prin atenuarea stimulilor simpaticoexcitatori, cum ar fi presiunea mare de umplere a inimii şi ischemia miocardică, mai multe terapii contemporane pentru insuficienţă cardiacă, bazate pe boli, contracarează, direct sau indirect, efectele adverse şi activităţile adverse excesive ale sistemului vagal şi ale sistemului cardiac. pentru a îmbunătăţi simptomele, prognosticul sau ambele. Acestea

includ ameliorarea congestiei şi a apneei centrale de somn prin diureză295.296 (dar evitând plenitudinea vezicii urinare297) prescrierea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, 145.298 antagonişti ai receptorilor de angiotensină, 224.225.243.299.300 receptori amioda- antagonişti, pjuniformi 301-antagonişti ai receptorilor de angiotensină. care facilitează eliberarea de NE302 şi glicozidele digitale.303,304 Antagonismul stimulării mediate de p1-adrenergic a eliberării de renine, care determină concentraţii circulante mai scăzute de angiotensină II, ar trebui să ofere un beneficiu terapeutic suplimentar.305 Deşi nu a fost testat oficial în studiile controlate randomizate, resincronizarea cardiacă cronică pare, de asemenea, resincronizarea MSNA306; dacă această adaptare reprezintă un răspuns reflex adecvat la descărcarea mecanoreceptorilor atriali sau la stimularea baroreceptorilor arteriali nu a fost încă clarificat. Este important că nici aceste terapii cu medicamente, nici cu dispozitive nu se adresează direct stimulilor non-baroreflexi la activarea sistemului nervos simpatic, cum ar fi mecanoreflexele şi metaboreflexele muşchilor scheletici care măresc răspunsurile simpaticoneurale la efort, coexistenţa tulburărilor de respiraţie legate de somn sau polimorfismele adrenoceptorilor, cum ar fi cea care influenţează receptorul hiperfuncţional post-joncţional1. răspuns la blocarea receptorilor B-adrenergici.277 Identificarea unor astfel de afecţiuni la pacienţii individuali oferă posibilitatea de a adăuga, ca tratament adjuvant, noi strategii terapeutice care vizează fiziopatologia simpaticoexcitatorie specifică a acestora.

În timp ce antagoniştii adrenoceptorilor ^ ar putea fi de aşteptat să contracareze efectele adverse ale NE asupra rinichilor şi vascularizaţiei periferice, nu s-a demonstrat că această clasă de medicamente modifică ratele de mortalitate în insuficienţa cardiacă,307 posibil datorită absenţei unui efect susţinut asupra vasoconstricţiei neurogene.308

Beneficiile simptomatice, hemodinamice şi de mortalitate ale blocării p1 şi neselective pe termen lung pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă datorată funcţiei sistolice deprimate ale VS au fost dovedite într-o serie de studii de referinţă controlate cu placebo care au implicat carvedilol, bisoprolol şi metoprolol (vezi, de asemenea, capitolul 46, dublu, randomizat, comparativ). investigaţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (fracţia medie de ejecţie a VS de 20%), 4 luni de terapie cu carvedilol a scăzut deversarea totală a corpului şi a norepinefrinei cardiace cu mai mult de 35%. Aceste modificări nu au avut loc la pacienţii trataţi cu metoprolol.302 Deoarece niciun medicament nu a afectat MSNA postganglionar, aceste reduceri au fost atribuite blocării receptorilor p2-adrenergici neuronali prejoncţionali capabili să faciliteze eliberarea norepinefrinei. Mai mult, a existat o relaţie inversă semnificativă între modificările CNES şi modularea reflexă a ritmului cardiac vagal. În schimb, blocarea ^ nu a avut niciun efect asupra modulării baroreflexului arterial a MSNA. Împreună, aceste din urmă descoperiri sunt cel mai bine explicate printr-o interacţiune eferentă simpatic-parasimpatic (adică blocarea p2-adrenoceptorilor prejoncţionali simpatici cardiaci), mai degrabă decât prin orice creştere a componentelor aferente sau centrale ale arcului baroreflex, ducând la retragerea efectelor inhibitoare ale eliberării excesului de norepinefrină a varepinefrinei în exces. În plus faţă de protejarea miocitelor de efectele toxice ale concentraţiilor locale mari de catecolamine108, antagoniştii p-adrenoceptorilor, cum ar fi carvedilolul şi metoprololul, abordează cele mai timpurii

tulburări autonome identificate în insuficienţa cardiacă prin contracararea efectelor adverse ale hiperactivităţii simpatice cardiace şi prin creşterea tonicului şi a oscilaţiilor în modularea normală a ritmului cardiac la domiciliu şi menţinând oscilaţiile la domiciliu.

Unii pacienţi cărora li se administrează combinaţia de inhibare a enzimei de conversie a angiotensinei, blocarea receptorilor p-adrenergici şi antagonismul aldosteronului continuă să demonstreze activitate simpatoadrenală persistentă ridicată. Mai mult decât atât, p-blocarea nu protejează inima, rinichii sau periferia de vasoconstricţia mediată de receptorii a-adrenergici sau retenţia renală de sodiu sau de vasoconstricţia cauzată de neurotransmiţători co-eliberaţi cu norepinefrina, cum ar fi ATP315 sau

**270 neuropeptida Y (NPY), care are un efect mai susţinut decât NE316 şi este de asemenea un inhibitor puternic al neurotransmisiei vagale eferente. reducerea ratelor de mortalitate. Foarte important, aceste strategii presupun că impulsul simpatic periferic este excesiv la toţi pacienţii trataţi cu insuficienţă cardiacă, iar antagonismul său va beneficia toţi pacienţii. Ambele ipoteze ar trebui puse la îndoială critic.**

Fluxul simpatic central poate fi atenuat direct, prin stimularea receptorilor I1 a2 şi imidazolinei localizaţi în VLM rostral folosind fie clonidină, un agonist al receptorului a2 + I1, fie agonişti I1 cum ar fi moxonidina. În mod acut, administrarea intravenoasă a 0,1 mg clonidină a scăzut concentraţiile arteriale de norepinefrină, spillover-ul cardiac de norepinefrină şi +dP/dt în ventricul stâng cu 47%, 58% şi, respectiv, 15%. concentraţiile plasmatice de norepinefrină cu 47%.320

Din păcate, atât într-un studiu pilot321, cât şi într-un studiu de mortalitate la scară largă322, a existat un exces de decese la pacienţii cărora li s-a alocat moxonidină. În retrospectivă, acest rezultat se poate referi mai mult la aspectele specifice ale acestor studii clinice, decât la validitatea ipotezei de bază.19 La mulţi dintre pacienţii recrutaţi, concentraţiile plasmatice de norepinefrină nu au fost semnificativ crescute, poate din cauza optimizării anterioare a terapiei lor medicale pentru insuficienţa cardiacă. Doza de moxonidină selectată pentru studiu poate să fi fost simpatiablativă, reducând fluxul simpatic central rezidual la niveluri insuficiente pentru a susţine debitul cardiac sau rezistenţa periferică în repaus şi, spre deosebire de antagoniştii receptorilor B-adrenergici, prevenind creşterile adecvate ale eliberării neurotransmiţătorilor ca răspuns la efort sau alţi stimuli. Un exces de mortalitate şi moarte subită ar fi putut rezulta dintr-o revenire în timpul perioadelor de neaderenţă. În studiul pilot MOXSE, au existat creşteri de două până la trei ori ale concentraţiilor plasmatice de norepinefrină şi creşteri corespunzătoare ale frecvenţei cardiace, tensiunii arteriale şi ectopiei ventriculare în timpul retragerii trepte de la terapia activă. fluxul simpatic central. O îngrijorare similară a fost ridicată de un studiu cu bucindolol în insuficienţa cardiacă, în care o scădere marcată a concentraţiei plasmatice de norepinefrină cu tratament a fost însoţită de o creştere a mortalităţii; deşi este descris ca „simpatoliză", nu poate fi stabilit dacă acest efect s-a datorat scăderii traficului nervos simpatic, scăderii eliberării norepinefrinei sau clearance-ului crescut.323 Este puţin probabil ca această linie de investigaţie să avanseze decât dacă aceste probleme sunt

rezolvate şi o metodă de identificare a pacienţilor cu activare simpatică reziduală mai fiabilă decât norepinefrina venoasă poate fi implementată în analizele de rutină*, concentraţiile de norepinefrină* cadru clinic.

Abordările viitoare pot aborda specia reactivă a receptorului de oxigen central al angiotensinei II-AT1 - ipoteza simpaticoexcitatorie a insuficienţei cardiace prin administrarea de antioxidanţi cu acţiune centrală, antagonişti ai receptorilor mineralocorticoizi325, 261-326 sau statine327-329 sau prin stimularea neuregulinei-1/Erbgal pentru a reduce semnalul vagolinic-1/Erbgal. 285 La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, perfuzia de 2,5 mg de vitamina C a mărit modularea reflexă a frecvenţei cardiace vagale cu aproximativ 30%.330 Poate exista un rol pentru agoniştii nicotinici331 sau stimularea nervului vagal332 de a păstra tonusul parasimpatic pe măsură ce insuficienţa cardiacă progresează şi pentru baroreceptorul aferent cronic.

Referinţele 23, 52, 58, 60-62, 324. stimularea nervilor,148 sau pentru noi abordări pentru a atenua sau inversa pierderea densităţii purtătorilor de norepinefrină şi pentru a creşte recaptarea acesteia la terminaţiile nervoase simpatice cardiace. Transferul de gene adenovirale a dus la recuperarea captării norepinefrinei în ventriculul stâng, o mai mare expresie a adrenoceptorului B şi reticulului sarcoplasmatic Ca2+ ATPazei şi îmbunătăţirea structurii cardiace şi a funcţiei contractile. scurtarea.335

În schimb, dacă evaluarea direcţionată identifică afecţiuni coexistente care măresc fluxul adrenergic către inimă şi periferie în exces faţă de cel necesar pentru menţinerea stabilităţii hemodinamice, atunci terapia individualizată astfel încât să atenueze patofiziologia simpaticoexcitatorie specifică pacientului poate fi adăugată la tratamentul convenţional specific bolii. Pe lângă atenuarea ischemiei miocardice chirurgical, mecanic sau farmacologic, acest obiectiv poate fi atins prin (1) normalizarea presiunii de umplere cardiacă şi ameliorarea congestiei pulmonare cu perfuzie de peptide natriuretice155,336,337 sau ultrafiltrare338, dar fără a induce hipotensiunea sistemică şi, prin urmare, creşterea activităţii reflexive simpapinene şi fără a creşte activitatea reflexivă a simpapinei. eliberare 336.339.338; (2) condiţionare fizică84.340; şi (3) abolirea OSA coexistentă cu presiunea pozitivă continuă nocturnă a căilor respiratorii (CPAP).341,342 S-a demonstrat că fiecare dintre aceste intervenţii diminuează atât tonusul simpatic, cât şi creşte modularea tonică sau vagală reflexă a frecvenţei cardiace. consecinţe-activează atât sistemul nervos simpatic, cât şi sistemul renină-angiotensină.

Abordările farmacologice convenţionale ale insuficienţei cardiace nu au impact asupra OSA. Prin contrast, CPAP nazal nocturn elimină obstrucţia căilor aeriene superioare şi patru dintre consecinţele sale simpatico-excitatoare: apnee, hipoxie, hipercapnie şi trezire din somn. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi apnee obstructivă în somn, CPAP reduce tensiunea arterială nocturnă şi frecvenţa cardiacă (vezi şi capitolul 32), 351 şi creşte modularea baroreflexului arterial a frecvenţei cardiace.348 Astfel, efectele simpatoinhibitoare şi vagotonice ale CPAP în timpul somnului, singure, pot fi suficiente pentru a beneficia de pacienţii cu insuficienţă cardiacă concomitentă. În consecinţă, se

recunoaşte tot mai mult importanţa identificării şi tratării OSA atunci când este prezentă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

În plus, la pacienţii cu presiune terminală diastolică crescută a VS, studiati în stare de veghe, aplicarea acută a CPAP a crescut volumul stroke352, a crescut puterea spectrală totală, puterea nearmonică, puterea de joasă şi înaltă frecvenţă şi raportul dintre puterea mare şi totală353 şi scăderea norepinefrinei cardiace spillover161. utilizarea CPAP a abolit apneea, a îmbunătăţit structura VS şi fracţia de ejecţie,341 a scăzut tensiunea arterială sistolice, ritmul cardiac şi MSNA în timpul stării de veghe,341,342 şi a redus ectopia ventriculară în timpul somnului. o creştere semnificativă a fracţiei de ejecţie VS în conjuncţie cu o reducere a excreţiei urinare de norepinefrină după 3 luni de tratament CPAP.355 Datele din studii observaţionale nerandomizate, care au implicat subiecţi AOS fără 356 şi cu 204 insuficienţă cardiacă sugerează că abolirea apneei prin CPAP poate reduce şi rata mortalităţii.

Într-un studiu randomizat de 3 luni care a implicat pacienţi cu insuficienţă cardiacă cu CSA, aplicarea nocturnă a CPAP a suprimat

indicele de apnee-hipopnee şi a redus norepinefrina urinară nocturnă cu 41%, la valori similare cu cele obţinute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă potriviţi clinic fără CSA. CPAP a redus, de asemenea, norepinefrina plasmatică în timpul stării de veghe cu 22%.200 Într-un studiu pe termen lung care a implicat 258 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cu CSA, CPAP nu a îmbunătăţit supravieţuirea fără transplant în general,357 dar această intervenţie a redus indicele de apnee-hipopnee doar de la 40 la 20 de evenimente pe oră. Cu toate acestea, într-o analiză a eficacităţii post-hoc, CPAP a îmbunătăţit semnificativ supravieţuirea fără transplant a acelor pacienţi la care indicele de apnee-hipopnee a fost suprimat sub 15 evenimente apneice sau hipopneice pe oră. Pragul necesar pentru recrutarea în procesul CANPAP.187

REZUMAT

În acest capitol am (1) trecut în revistă metodele de evaluare a funcţiei simpatice şi parasimpatice la oamenii conştienţi; (2) dovezi rezumate pentru activarea adrenergică şi retragerea vagală în insuficienţa cardiacă umană şi consecinţele adverse ale acestor tulburări; şi (3) au discutat, în detaliu, mecanismele care stau la baza atât acestor modificări ale controlului circulator neurogen, cât şi acţiunile intervenţiilor farmacologice şi nonfarmacologice curente şi emergente pentru această afecţiune. Mai multe concepte cheie ar trebui reaccentuate.

Pacienţii cu disfuncţie sistolică VS au în comun alterarea modulării vagale a frecvenţei cardiace, dar diferă considerabil în amploarea şi mecanismele de activare simpatică. Deşi punctul de referinţă pentru fluxul simpatic central este crescut la majoritatea pacienţilor, într-o minoritate substanţială dintre cei cu valori asimptomatice sau simptomatice ale disfuncţiei sistolice ale VS pentru concentraţiile plasmatice de norepinefrină, activitatea nervului simpatic muscular şi spillover-ul total al norepinefrinei rămân în intervalul descris pentru subiecţii de control. Prin urmare, activarea simpatică nu poate fi considerată o

caracteristică definitorie a disfuncţiei sistolice VS. Multe terapii curente pentru insuficienţa cardiacă atenuează impulsul adrenergic şi măresc tonusul vagal. Implicaţia terapeutică a acestor constatări este că este puţin probabil ca pacienţii fără dovezi de activare simpatică să beneficieze de antagonişti neuroumorali multipli sau de intervenţii simpaticolitice.19-358.

Modificările atât ale influenţelor inhibitoare cât şi ale excitaţiei asupra fluxului autonom contribuie la aceste tulburări în controlul circulator neurogen. Măsura în care fiecare dintre aceste sisteme de reglementare este afectată sau activată este supusă unor variaţii interindividuale considerabile. Activarea precoce a impulsului adrenergic la miocardul bolnav pare a fi principalul mecanism care leagă reglarea neuronală alterată a inimii şi a circulaţiei cu rezultate adverse.

Dovezile disponibile în prezent la oameni permit cinci concluzii cu privire la reglarea reflexului mecanoreceptor a frecvenţei cardiace şi a activităţii sistemului nervos simpatic în insuficienţa cardiacă umană din cauza funcţiei sistolice afectate (vezi Figura 10-7): (1) reglarea reflexului baroreceptor arterial a frecvenţei cardiace de către nervul vag este afectată; (2) în contrast, reglarea baroreflexă arterială a activităţii nervoase simpatice musculare răspunde rapid la modificările tensiunii arteriale diastolice; (3) inhibarea mediată de mecanoreceptori pulmonari a fluxului simpatic este păstrată; şi (4) controlul reflex cardiopulmonar al activităţii nervoase simpatice musculare este tocit. În consecinţă, fluxul simpatic eferent către muşchiul scheletic nu este suprimat de presiunea crescută de umplere cardiacă. Mai degrabă, (5) presiunile de umplere crescute în insuficienţa cardiacă pot creşte spillover-ul de norepinefrină cardiacă prin stimularea unui reflex simpaticoexcitator specific cardiac.

Privit din această perspectivă, eterogenitatea şi cursul în timp al activării simpatice specifice unui organ şi al retragerii parasimpatice pot fi considerate adecvate pentru

**Tabelul 16-2 Rezumatul şi construcţia propusă relaţionând cursul de timp şi eterogenitatea tulburărilor autonome în insuficienţa cardiacă umană cu anomaliile hemodinamice şi nonhemodinamice**

Anormalitate primară Consecinţă autonomă

Insuficienţă cardiacă acută cu activarea generalizată a sistemului simpatic şi pulmonar congestie renină-angiotensină-aldosteron ;

şi hipotensiune arterială sevraj parasimpatic

Creşterea cronică a presiunii atriale aferente simpatice cardiace stânga determinând creşterea reflexă a SNA cardiac eferent

Scăderea modulaţiei tonice +/- reflex vagal HR

Scăderea inhibării eliberării NE, mediată de receptorul muscarinic pre-joncţional

Creşterea cronică a reflexului stâng Inhibarea fluxului simpatic către rinichii diastolici terminali ventriculari, muşchii scheletici şi alte paturi vasculare de presiune sistemică şi volum

Expunerea cronică la Semnalul mediat de Ş cardiac afectat a crescut transducţia SNA cardiacă

Creşterea inhibiţiei pre-joncţionale mediată de «^ a eliberării de Ach

Reducerea cronică a Reglării baroreflex arteriale afectate a volumului vascular cerebral şi a tensiunii arteriale sistemice

Activarea reflexă simpatică rezultată din reglarea baroreflexă arterială intactă şi receptivă a SNA musculară, spillover NE total al corpului, ± spillover NE cardiac, ± spillover NE renal

Congestie pulmonară Scăderea inhibării fluxului simpatic central de către reflexele de întindere pulmonară stimulate de inflaţia pulmonară

Scăderea aritmiei sinusurilor respiratorii (vagale)

Chemoreceptor şi creşterea activării metaboreceptorilor musculari SNA muscular

Scăderea modulaţiei HR vagale tonice şi reflexe

Apnee în somn coexistentă Creşterea SNA musculară şi scăderea modulării HR vagale în timpul somnului

Creşterea NE plasmatică în timpul zilei

*Ach, acetilcolină; HR, ritm cardiac; NE, norepinefrină; SNA, activitatea nervului simpatic.*

profile hemodinamice individuale (Tabelul 10-2). Pacienţii vor progresa de la insuficienţă cardiacă asimptomatică la insuficienţă cardiacă în stadiu terminal pe căi diferite şi cu rate diferite. În unele cazuri, insulta iniţială poate fi o scădere bruscă a debitului cardiac şi a tensiunii arteriale, care va activa în mod reflex sistemul nervos simpatic şi renină-angiotensină şi va scădea tonusul vagal, astfel încât să se obţină o stare de compensare relativă. pentru activarea simpatică mediată hemodinamic. Într-adevăr, prin creşterea ratei de declanşare a mecanoreceptorilor ventriculari, o astfel de remodelare ar putea chiar deprima, în mod reflex, fluxul simpatic către rinichi şi muşchiul scheletic, menţinând răspunsul renal la influenţele natriuretice şi rezistenţa periferică relativ normală. Scăderea rezervei cardiace la astfel de pacienţi ar putea fi evidenţiată doar de răspunsuri adrenergice sau anormale ale ritmului cardiac la efort sau stres mental.

**272 Din această stare compensată, insuficienţa cardiacă poate progresa de-a lungul mai multor căi, cu tulburări corespunzătoare ale reglării I neuronale. Dacă presiunea de umplere cardiacă creşte iniţial, aşa cum este necesar pentru a menţine volumul sistologic şi presiunea arterială sistemică, răspunsul anticipat ar fi activarea reflexului simpatic cardiac159 şi o scădere a modulării frecvenţei cardiace CH 16**

**tonic vagal359 fără nicio modificare corespunzătoare a MSNA sau a revărsării totale a norepinefrinei. Orice retragere a tonusului muscarinic îşi va elibera influenţa restrictivă asupra norepinefrinei cardiace.283 Acest scenariu ipotetic ar explica creşterea selectivă a deversării norepinefrinei cardiace documentată în disfuncţia sistolică simptomatică uşoară până la moderată a VS,15 şi pentru corelaţia pozitivă observată între expunerea la norepinefrina cardiacă şi creşterea presiunii pulmonare a capilarului44. eliberarea de norepinefrină ar iniţia procesul de reglare descendentă a receptorilor adrenergici sinoatriali şi transducţia semnalului alterată a receptorilor p1-adrenergici. La unii indivizi, polimorfismele genetice care implică receptorii adrenergici pot accelera acest proces.276 Alterări similare în reglarea autonomă pot apărea în insuficienţa cardiacă diastolică, dar această ipoteză nu a fost încă testată oficial.**

Pe măsură ce performanţa contractilă miocardică se deteriorează, ritmul cardiac va creşte prin retragerea vagală mediată de baroreflex arterial şi activarea simpatică pentru a menţine debitul cardiac. De-a lungul timpului, descărcarea ulterioară a baroreceptorilor arteriali prin scăderea presiunii sistolice sau a pulsului va determina o scădere suplimentară a modulaţiei vagale cardiace, activarea neuroumorală generalizată rezultată din creşterile reflexe ale fluxului simpatic către inimă, rinichi şi muşchii scheletici şi pierderea modulaţiei spectrale MSNA de frecvenţă joasă din cauza deficienţei neurotransductorului. Îndepărtând efectul inhibitor sau restrictiv al inflaţiei pulmonare asupra fluxului simpatic central - congestia pulmonară - mecanica pulmonară alterată şi munca crescută a respiraţiei vor determina o creştere suplimentară a traficului nervos; într-adevăr, acei pacienţi cu respiraţii scurte şi superficiale sunt cei care prezintă cele mai mari valori pentru MSNA.165

Creşterile mediate de reflexul baroreceptorului arterial ale fluxului simpatic cardiac sau periferic (ca răspuns la scăderea volumului stroke, inotropiei ventriculare sau tensiunii arteriale) sunt prezente la majoritatea pacienţilor cu disfuncţie sistolică VS, dar intensitatea acestui răspuns va diferi între indivizi, în funcţie de amploarea compromisului hemodinamic. Alţi stimuli simpaticoexcitatori care acţionează pentru a ridica punctul de referinţă pentru fluxul simpatic central sau eliberarea neurotransmiţătorilor peste nivelurile necesare pentru menţinerea stabilităţii hemodinamice, cum ar fi presiunile atriale crescute, coexistenţa tulburărilor respiratorii legate de somn şi activarea chemoreceptorilor sau a metaboreceptorilor musculari vor varia de la pacient la pacient. Inducerea inflamaţiei poate iniţia o cascadă suplimentară de catecolamine.360 Fără a caracteriza amploarea acestor câteva mecanisme simpaticoexcitatoare, nu se poate fi sigur că amploarea activării adrenergice la un anumit pacient este cel mai bine gestionată numai cu terapii simpatico-modulare, cum ar fi antagonizolismul P-adrenergic, antagonismul annerergic sau antagonismul annerergic. necesită intervenţii suplimentare specifice farmacologice şi nonfarmacologice.

DIRECŢII VITORIALE

Terapiile care modulează fluxul simpatic şi vagal sau antagonizează acţiunile postjoncţionale ale catecolaminelor eliberate neuronal şi circulante scad rata mortalităţii şi scad morbiditatea. Dacă există o relaţie cauzală directă între aceste efecte neuronale ale terapiei şi rezultate îmbunătăţite şi dacă pacienţii cu insuficienţă cardiacă, dar funcţie sistolica păstrată prezintă modificări similare ale funcţiei simpatice şi parasimpatice prin aceste câteva mecanisme mediate de baroreflex şi nonbaroreflex sunt două ipoteze importante pentru investigaţii viitoare.

REFERINȚE


Francis, GS, Goldsmith, SR, Levine, TB şi colab. (1984). Axa neuroumorală în insuficienţa cardiacă congestivă. Ann Intern Med, 101, 370-377.

Hirsch, AT, Dzau, VJ, & Creager, MA (1987). Funcţia baroreceptorului în insuficienţa cardiacă congestivă: efect asupra activării neuroumorale şi a rezistenţei vasculare regionale. Circulaţie, 75, IV-36-IV-48.

Swedberg, K., Eneroth, P., Kjekshus, J., et al. (1990). Hormonii care reglează funcţia cardiovasculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă severă şi relaţia lor cu mortalitatea. Grupul de studiu CONSENSUS. Circulaţie, 82, 1730-1736.

Benedict, CR, Johnstone, DE, Weiner, DH şi colab. (1994). Relaţia activării neuroumorale cu variabilele clinice şi gradul de disfuncţie ventriculară: un raport din registrul studiilor privind disfuncţia ventriculară stângă. Anchetatorii SOLVD. J Am Coll Cardiol, 23, 1410-1420.

Cohn, JN, Levine, TB, Olivari, MT, et al. (1984). Noradrenalina plasmatică ca ghid de prognostic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică. N Engl J Med, 311, 819-824.

Kaye, DM, Lefkovits, J., Jennings, GL, et al. (1995). Consecinţele adverse ale activităţii nervoase simpatice înalte în inima umană defectuoasă. J Am Coll Cardiol, 26, 1257-1263.

Nolan, J., Batin, PD, Andrews, R., şi colab. (1998). Studiu prospectiv al variabilităţii ritmului cardiac şi al mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică: rezultatele evaluării insuficienţei cardiace din Regatul Unit şi a evaluării studiului de risc (Marea Britanie). Circulaţie, 98, 1510-1516.

Szabo, BM, van Veldhuisen, DJ, van der Veer, N., et al. (1997). Valoarea prognostică a variabilităţii frecvenţei cardiace în insuficienţa cardiacă cronică secundară cardiomiopatiei dilatative idiopatice sau ischemice. Am J Cardiol, 79, 978-980.

La Rovere, MT, Bigger, JT, Marcus, FI, et al. (1998). Sensibilitatea baroreflexă şi variabilitatea ritmului cardiac în predicţia mortalităţii cardiace totale după infarctul miocardic. Lancet, 351, 478-484.

Mortara, TA, La Rovere, MT, Pinna, G., et al. (1997). Modularea baroreflexă arterială a frecvenţei cardiace în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 96, 3450-3458.

Galinier, M., Pathak, A., Fourcade, J., et al. (2000). Puterea scăzută de frecvenţă scăzută a variabilităţii ritmului cardiac ca un predictor independent al morţii subite în insuficienţa cardiacă cronică. Eur Heart J, 21, 475-482.

Ponikowski, P., Anker, SD, Chua, TP şi colab. (1997). Variabilitatea deprimată a frecvenţei cardiace ca predictor independent al decesului în insuficienţa cardiacă congestivă cronică este secundară ischemiei sau cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Am J Cardiol, 79, 1645-1650.

Francis, GS, Benedict, DE, Johnstone, DE, şi colab. (1990). Comparaţia activării neuroendocrine la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă cu şi fără insuficienţă cardiacă congestivă. Un substudiu al studiilor privind disfuncţia ventriculară stângă (SOLVD). Circulaţie, 82, 1724-1729.

Notarius, CF, Atchison, DJ şi Floras, JS (2001). Impactul insuficienţei cardiace şi al capacităţii de efort asupra răspunsului simpatic la exerciţiul cu mâner. Am J Physiol, 280, H969-H976.

Rundqvist, B., Elam, M., Bergman-Sverrisdottir, Y., et al. (1997). Creşterea impulsului adrenergic cardiac precede activarea simpatică generalizată în insuficienţa cardiacă umană. Circulation, 95, 169-175.

Viquerat, CE, Daly, P., Swedberg, K., et al. (1985). Nivelurile endogene de catecolamine în insuficienţa cardiacă cronică. Am J Med, 78, 455-460.

Floras, JS (1993). Aspecte clinice ale activării simpatice şi ale retragerii parasimpatice în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 22, 72A-84A.

Floras, JS (2001). Controlul baroreceptorului arterial şi reflexul cardiopulmonar al fluxului simpatic în insuficienţa cardiacă umană. Ann NY Acad Sci, 940, 500-513.

Floras, JS (2002). Sistemul nervos „nesimpatic" al insuficienţei cardiace. Circulation, 105, 1753-1755.

Zile, MR, Gaasch, WH, Carroll, JD şi colab. (2001). Insuficienţă cardiacă cu o fracţie de ejecţie normală: este necesară măsurarea funcţiei diastolice pentru a face diagnosticul de insuficienţă cardiacă diastolică? Circulation, 104, 779-782.

Folkow, B., DiBona, GF, Hjemdahl, P., şi colab. (1983). Măsurătorile concentraţiilor plasmatice de norepinefrină în hipertensiunea primară umană: un cuvânt de precauţie cu privire la aplicabilitatea lor pentru evaluarea contribuţiilor neurogenice. Hipertensiune arterială, 5, 399-403.

Floras, JS, Jones, JV, Hassan, MO şi colab. (1986). Eşecul norepinefrinei plasmatice de a reflecta constant activitatea simpatică la om. Hipertensiune arterială, 8, 641-649.

Esler, M., Jennings, G., Korner, P., şi colab. (1988). Evaluarea activităţii sistemului nervos simpatic uman din măsurători ale turnover-ului norepinefrinei. Hipertensiune arterială, 11, 3-20.

Goldstein, DS, Zimlichman, R., Stull, R., et al. (1986). Estimarea concentraţiilor intrasinaptice de norepinefrină la om. Hipertensiune arterială, 8, 471-475.

Newton, GE şi Parker, JD (1996). Răspunsurile simpatice cardiace la vasodilataţia acută: funcţie ventriculară normală versus insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 94, 3161-3167.

Brunner-La Rocca, HP, Esler, MD, Jennings, GL şi colab. (2001). Efectul activităţii nervoase simpatice cardiace asupra modului de deces în insuficienţa cardiacă congestivă. Eur Heart J, 22, 1069-1071.

Eisenhofer, G., Esler, MD, Meredith, IT, et al. (1992). Funcţia nervoasă simpatică în inima umană, evaluată prin revărsări cardiace de dihidroxifenilglicol şi norepinefrină. Tiraj, 85, 1775-1785.

Wallin, BG, & Fagius, J. (1988). Activitatea neuronală simpatică periferică la oamenii conştienţi. Ann Rev Physiol, 50, 565-576.

Macefield, VA, Rundqvist, B., Sverrisdottir, YB, et al. (1999). Proprietăţile de aprindere ale neuronilor vasoconstrictori ai unui singur muşchi în simpatia excitaţiei asociate cu insuficienţa cardiacă congestivă. Tiraj, 100, 1708-1713.

Sanders, JS şi Ferguson, DW (1989). Presiunea diastolică determină răspunsurile autonome la perturbaţiile de presiune la oameni. J Appl Physiol, 66, 800-807.

Floras, JS (1990). Efectele simpatoinhibitoare ale factorului natriuretic atrial la oamenii normali. Tiraj, 81, 1860-1873.

Mark, AL, Victor, RG, Nerhed, C., şi colab. (1985). Studii microneurografice ale mecanismelor răspunsurilor nervoase simpatice la exerciţiul static la om. Circ Res, 57, 461-469.

Somers, VK, Mark, AL, Zavala, DC şi colab. (1989). Efecte contrastante ale hipoxiei şi hipercapniei asupra ventilaţiei şi activităţii simpatice la om. J Appl Physiol, 67, 2101-2106.

Narkiewicz, K. şi Somers, VK (1997). Sistemul nervos simpatic şi apneea obstructivă de somn: implicaţii pentru hipertensiune arterială. J Hypertens, 15, 1613-1619.

Seals, DR, Suwarno, NO, Joyner, MJ şi colab. (1993). Modularea respiratorie a activităţii nervoase simpatice musculare la oamenii intacţi şi denervaţi cu plămâni. Circ Res, 72, 440-454.

Grassi, G., Bolla, G., Quart-Trevano, F., et al. (2008). Activarea simpatică în insuficiența cardiacă congestivă: reproductibilitatea markerilor neuroadrenergici. Eur J Heart Fail, 10, 1186-1191.

Wallin, BG, Thompson, JM, Jennings, GL și colab. (1996). Deversarea renală a noradrenalinei se corelează cu activitatea simpatică musculară la om. J Physiol, 491 (pt 3), 881-887.

Wallin, BG, Esler, MD, Dorward, P., și colab. (1992). Măsurătorile simultane ale deversării norepinefrinei cardiace și ale fluxului simpatic către mușchiul scheletic. J Physiol, 453, 59-67.

Parati, G., Di Rienzo, M., & Mancia, G. (2000). Cum se măsoară sensibilitatea baroreflexă: de la laboratorul cardiovascular la viața de zi cu zi. J Hypertens, 19, 157-161.

Casadei, B., & Paterson, DJ (2000). Ar trebui să folosim în continuare nitrovasodilatatoare pentru a testa sensibilitatea baroreflexă? JHypertens, 18, 3-6.

Mark, AL, & Mancia, G. (1983). Baroreflexe cardiopulmonare la om. În JT Shepherd & FM Abboud (Eds.), Manual de fiziologie, secțiunea 2: sistemul cardiovascular, voi. III: circulația periferică și fluxul sanguin al organelor, partea II. Bethesda, MD: Societatea Americană de Fiziologie.

Sopher, SM, Smith, ML, Eckberg, DW și colab. (1990). Fiziopatologia autonomă în insuficiența cardiacă: baroreceptor carotidian-reflexe cardiace. Am J Physiol, 259, H689-H696.

Parlow, J., Viale, JP, Annat, G., și colab. (1995). Baroreflex cardiac spontan la om. Comparație cu răspunsurile induse de medicamente. Hipertensiune arterială, 25, 1058-1068.

Persson, PB, Di Rienzo, M., Castiglioni, P., et al. (2001). Tehnici din domeniul timp versus frecvență pentru evaluarea sensibilității baroreflex. J Hypertens, 19, 1699-1705.

Kornet, L., Hocks, AP, Janssen, BJ, et al. (2002). Variațiile diametrului carotidian ca instrument non-invaziv pentru a examina sensibilitatea baroreceptorilor cardiaci. J Hypertens, 20, 1165-1173.

Grassi, G., Seravalle, G., Cattaneo, BM, et al. (1995). Activarea simpatică și pierderea controlului simpatic reflex în insuficiența cardiacă congestivă ușoară. Circulation, 92, 3206-3211.

Imaizumi, T., Sugimachi, M., Harasawa, Y., et al. (1993). Contribuția mecanicii peretelui la proprietățile dinamice ale baroreceptorului aortic. Am J Physiol, 264, H872-H880.

Bath, E., Lindblad, LE, & Wallin, GB (1981). Efectele aspirației dinamice și statice ale gâtului asupra activității simpatice a nervilor musculari, ritmului cardiac și tensiunii arteriale la om. J Physiol, 311, 551-564.

Ando, S., Dajani, HR, Senn, BL şi colab. (1997). Alternanţi simpatici. Dovezi pentru controlul baroreflex arterial al activităţii nervoase simpatice musculare în insuficienţa cardiacă congestivă. Circulation, 95, 316-319.

Floras, JS, Hassan, MO, Jones, JV, et al. (1988). Factorii care influenţează tensiunea arterială şi variabilitatea ritmului cardiac la oamenii hipertensivi. Hipertensiune arterială, 11, 273-281.

Grupul de lucru al Societăţii Europene de Cardiologie şi al Societăţii Nord-Americane de Pacing şi Electrofiziologie. (1996). Variabilitatea ritmului cardiac: standarde de măsurare piacu. Circulation, 93, 1043-1065.

Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., et al. (1991). Reglarea neuronală cardiovasculară explorată în domeniul frecvenţei. Tiraj, 84, 482-492.

Pagani, M., & Malliani, A. (1994). Analiza spectrală de putere a variabilităţii ritmului cardiac pentru a evalua modificările echilibrului simpatovagal în timpul înclinării ortostatice gradate. Tiraj, 90, 1826-1831.

Pomeranz, B., Macaulay, RJB, Caudill, MA, et al. (1985). Evaluarea funcţiei autonome la om prin analiza spectrală a frecvenţei cardiace. Am J Physiol, 248, H151-H153.

Yamamoto, Y., & Hughson, RL (1991). Analiza spectrală cu granulaţie grosieră: nouă metodă pentru studierea variabilităţii ritmului cardiac. J Appl Physiol, 71, 1143-1150.

Goldberger, AL (1990). Electrodinamica fractală a bătăilor inimii. Ann NY Acad Sci, 591, 402-409.

Butler, GC, Yamamoto, Y., Xing, HC, et al. (1993). Variabilitatea ritmului cardiac şi dimensiunea fractală în timpul provocărilor ortostatice. J Appl Physiol, 75, 2602-2612.

Notarius, CF şi Floras, JS (2001). Limitări ale utilizării analizei spectrale a variabilităţii ritmului cardiac pentru estimarea activităţii simpatice cardiace în insuficienţa cardiacă. Europace, 3, 29-38.

Scalvini, S., Volterrani, M., & Zanelli, E. (1998). Este variabilitatea frecvenţei cardiace o metodă fiabilă pentru a evalua modulaţia autonomă în disfuncţia ventriculară stângă şi insuficienţa cardiacă? Evaluarea modulaţiei autonome cu variabilitatea ritmului cardiac. Int J Cardiol, 67, 9-17.

Eckberg, DL (1997). Echilibrul simpaticovagal: o evaluare critică. Circulation, 96, 3224-3232.

Pagani, M., Lombardi, F., & Malliani, A. (1993). Variabilitatea ritmului cardiac: dezacord asupra markerilor activităţilor simpatice şi parasimpatice. J Am Coll Cardiol, 22, 951-953.

Floras, JS, Butler, GC, Ando, SI, et al. (2001). Efectele spectrale ale nervului simpatic diferenţial şi ale ritmului cardiac al presiunii negative a corpului inferior nehipotensive. Am J Physiol 281, R468-R475.

Mortara, TA, La Rovere, MT, Signorini, MG, et al. (1994). Poate analiza spectrală de putere a variabilităţii ritmului cardiac să identifice un subgrup cu risc ridicat de pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă cu activare simpatică excesivă? Un studiu pilot înainte şi după transplantul de inimă. Br Heart J, 71, 422-430.

Rimoldi, O., Pierini, S., Ferrari, A., et al. (1990). Analiza oscilaţiilor pe termen scurt ale RR şi presiunii arteriale la câinii conştienţi. Am J Physiol, 258, H967-H976.

Nakamura, Y., Yamamoto, Y., & Muraoka, I. (1993). Controlul autonom al ritmului cardiac în timpul exerciţiului fizic şi dimensiunea fractală a variabilităţii ritmului cardiac. J Appl Physiol, 74, 875-881.

Miyajima, E., Sawada, R., Shigemasa, T., et al. (1997). Raportul LF/HF ca indice al activităţii nervoase simpatice la om. Hipertensiune arterială, 29, 908.

Butler, GC, Yamamoto, Y. şi Hughson, RL (1994). Variabilitatea ritmului cardiac pentru a monitoriza activitatea sistemului nervos autonom în timpul stresului ortostatic. J Clin Pharmacol, 34, 558-562.

Saul, JP, Berger, RD, Albrecht, P., et al. (1991). Analiza funcţiei de transfer a circulaţiei: perspective unice asupra reglării cardiovasculare. Am J Physiol, 261, H1231-H1245.

Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, FA, et al. (1981). Analiza spectrului de putere a fluctuaţiei ritmului cardiac: o sondă cantitativă a controlului cardiovascular bătăi la bătăi. Science, 213, 220-222.

Kingwell, BA, Thompson, JM, Kaye, DM, et al. (1994). Analiza spectrală a frecvenţei cardiace, deversările de norepinefrină cardiacă şi activitatea nervilor simpatici musculari în timpul activării şi eşecului nervos simpatic uman. Circulaţie, 90, 234-240.

Pagani, M., Montano, N., Porta, A., et al. (1997). Relaţia dintre componentele spectrale ale variabilităţilor cardiovasculare şi măsurile directe ale activităţii nervoase simpatice musculare la om. Circulation, 95, 1441-1448.

Ando, S., Dajani, HR şi Floras, JS (1997). Caracteristicile domeniului de frecvenţă ale activităţii nervoase simpatice musculare la insuficienţa cardiacă şi la oamenii sănătoşi. Am J Physiol, 273, R205-R212.

Pitzalis, MV, Mastropasqua, F., Passantino, A., et al. (1998). Comparaţie între indicii neinvazivi ai sensibilităţii baroreceptorilor şi metoda fenilefrinei la pacienţii cu infarct miocardic. Circulation, 97, 1362-1367.

Hasking, GJ, Esler, MD, Jennings, GL şi colab. (1986). Revarsarea norepinefrinei în plasmă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: dovezi ale creşterii activităţii nervoase simpatice globale şi cardiorenale. Circulation, 73, 615-621.

Ramchandra, R., Hood, SG, Denton, DA, et al. (2009). Baza pentru activarea preferenţială a activităţii nervoase simpatice cardiace în insuficienţa cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 106, 924-928.

Kaye, DM, Lefkovits, J., Cox, H., şi colab. (1995). Cinetica regională a epinefrinei în insuficienţa cardiacă umană: dovezi pentru eliberarea extrasuprarenală, nonneurală. Am J Physiol, 269, H182-H188.

Esler, M., Eisenhofer, G., Chin, J., şi colab. (1991). Adrenalina este eliberată de nervii simpatici la om? Clin Auton Res, 1, 103-108.

Floras, JS, Aylward, PE, Victor, RG şi colab. (1988). Epinefrina facilitează vasoconstricţia neurogenă la om. J Clin Invest, 81, 1265-1274.

Leimbach, WN, Wallin, BG, Victor, RG şi colab. (1986). Dovezi directe din înregistrările intraneurale pentru creşterea fluxului simpatic central la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 73, 913-919.

Hara, K., & Floras, JS (1996). Efecte secundare ale exerciţiului asupra hemodinamicii şi activităţii nervoase simpatice musculare la pacienţii tineri cu cardiomiopatie dilatativă. Inima, 75, 602-608.

Elam, M. şi Macefield, V. (2001). Arderea multiplă a neuronilor vasoconstrictori ai unui singur mușchi în timpul disritmiilor cardiace în insuficienţa cardiacă umană. J Appl Physiol, 91, 717-724.

Middlekauff, HR, Hamilton, MA, Stevenson, LW şi colab. (1994). Controlul independent al activităţii nervoase simpatice cutanate şi musculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Tiraj, 90, 1794-1798.

Notarius, CF, Ando, S., Rongen, GA, et al. (1999). Activitatea nervilor simpatici musculari în repaus şi absorbţia maximă de oxigen la insuficienţa cardiacă şi la subiecţii normali. Eur Heart J, 20, 880-887.

Roveda, F., Middlekauff, HR, Rondon, MU, et al. (2003). Efectele antrenamentului fizic asupra activării neuronale simpatice în insuficienţa cardiacă avansată: un studiu controlat randomizat. J Am Coll Cardiol, 42, 854-860.

Spaak, J., Egri, ZJ, Kubo, T., şi colab. (2005). Activitatea nervilor simpatici musculari în timpul stării de veghe la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu şi fără apnee în somn. Hipertensiune arterială, 46, 1327-1332.

van de Borne, P., Montano, N., Pagani, M., et al. (1997). Absenţa variabilităţii de frecvenţă scăzută a activităţii nervoase simpatice în insuficienţa cardiacă severă. Circulation, 95, 1449-1454.

Eckberg, DL, Drabinsky, M., & Braunwald, E. (1971). Controlul parasimpatic cardiac defectuos la pacienţii cu boli de inimă. N Engl J Med, 285, 877-883.

Ferguson, DW, Berg, WJ, Roach, PJ şi colab. (1992). Efectele insuficienţei cardiace asupra controlului baroreflex al activităţii neuronale simpatice. Am J Cardiol, 69, 523-531.

La Rovere, MT, Pinna, GD, Maestri, R., et al. (2009). Implicaţiile prognostice ale sensibilităţii baroreflex la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în era beta-blocante. J Am Coll Cardiol, 53, 193-199.

Porter, TR, Eckberg, DL, Fritsch, JM, et al. (1990). Fiziopatologia autonomă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Interrelaţii simpatico-colinergice. J Clin Invest, 85, 1362-1371.

Saul, JP, Arai, Y., Berger, RD, et al. (1988). Evaluarea reglării autonome în insuficienţa cardiacă congestivă cronică prin analiza spectrală a frecvenţei cardiace. Am J Cardiol, 61, 1292-1299.

Binkley, PF, Nunziata, E., Haas, GJ, et al. (1991). Sevrajul parasimpatic este o componentă integrală a dezechilibrului autonom în insuficienţa cardiacă congestivă: demonstraţie la subiecţi umani şi verificare într-un model canin ritmat de insuficienţă ventriculară. J Am Coll Cardiol, 18, 464-472.

Van Hoogenhuyze, DV, Weinstein, N., Martin, GJ, et al. (1991). Reproductibilitatea şi relaţia cu frecvenţa cardiacă medie a variabilităţii frecvenţei cardiace la subiecţii normali şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă secundară bolii coronariene. Am J Cardiol, 68, 1668-1676.

Amorim, DS, Dargie, HJ, Heer, K., şi colab. (1981). Există afectare autonomă în insuficienţa cardiacă congestivă (dilatată)? Lancet, 1, 525-527.

Nousiainen, T., Vanninen, E., Jantunen, E., şi colab. (2001). Modificări neuroendocrine în timpul creşterii disfuncţiei ventriculare stângi induse de doxorubicină la pacienţii adulţi cu limfom. Clin Sci, 101, 601-607.

Notarius, CF, Butler, GC, Ando, S., et al. (1999). Disocierea dintre estimările microneurografice şi ale variabilităţii frecvenţei cardiace ale tonusului simpatic la subiecţii normali şi cu insuficienţă cardiacă. Clin Sci, 96, 557-565.

Butler, GC, Ando, SI şi Floras, JS (1997). Componenta fractală a variabilităţii ritmului cardiac şi a tensiunii arteriale sistolice în insuficienţa cardiacă congestivă. Clin Sci, 92, 543-550.

Guzzetti, S., Cogliati, C., Turiel, M., et al. (1995). Predominanţă simpatică urmată de denervare funcţională în progresia insuficienţei cardiace cronice. Eur Heart J, 16, 1100-1107.

Malik, M., & Camm, J. (1993). Componentele variabilităţii ritmului cardiac — ce înseamnă ele cu adevărat şi ce măsurăm cu adevărat. Am J Cardiol, 72, 821-822.

Casadei, B., Cochrane, S., Johnston, J., et al. (1995). Capcane în interpretarea analizei spectrale a variabilităţii ritmului cardiac în timpul exerciţiilor fizice la om. Acta Physiol Scand, 153, 125-131.

Piepoli, M., Adamopoulos, S., Bernardi, L., et al. (1995). Stimulările simpatice prin teste de efort-stres şi prin perfuzie de dobutamina induc modificări similare ale variabilităţii ritmului cardiac la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Clin Sci, 89, 155-164.

Benedict, CR, Weiner, DH, Johnson, DE şi colab. (1993). Răspunsuri neurohormonale comparative la pacienţii cu funcţie ventriculară stângă conservată şi afectată. Rezultatele studiilor registrului de disfuncţie ventriculară stângă (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 22, 146A-153A.

Kitzman, DW, Little, WC, Brubaker, PH şi colab. (2002). Caracterizarea fiziopatologică a insuficienţei cardiace diastolice izolate în comparaţie cu insuficienţa cardiacă sistolice. JAMA, 288, 2144-2150.

Hogg, K. şi McMurray, J. (2005). Căi neuroumorale în insuficienţa cardiacă cu funcţie sistolica păstrată. Prog Cardiovasc Dis, 47, 357-366.

Arora, R., Krummerman, A., Vijayaraman, P., et al. (2004). Variabilitatea ritmului cardiac şi insuficienţa cardiacă diastolică. Pacing Clin Electrophysiol, 27, 299-303.

Grassi, G., Seravalle, G., Quarti-Trevano, F., et al. (2009). Controlul cardiovascular simpatic şi baroreflex în disfuncţia ventriculară stângă legată de hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială, 53, 205-209.

Gandhi, SK, Powers, JC şi Nomeir, AM (2001). Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiunea arterială. N Engl J Med, 344, 17-22.

Mann, DL, Kent, RL, Parsons, B., şi colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85, 790-804.

Akiyama-uchida, Y., Ashizawa, N., Ohtsuru, A., et al. (2002). Noradrenalina intensifică fibroza mediată de TGF-beta în fibroblastele cardiace. Hipertensiune arterială, 40, 148-154.

Colucci, WS, Ribeiro, JP, Rocco, MB şi colab. (1989). Răspunsul cronotrop afectat la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: rolul desensibilizării beta-adrenergice postsinaptice. Circulation, 80, 314-323.

Dash, R., Kadambi, VJ, Schmidt, AG, et al. (2001). Interacţiunile dintre fosfolamban şi impulsul beta-adrenergic pot duce la cardiomiopatie şi mortalitate precoce. Circulation, 103, 889-896.

Lefkowitz, RJ, Rockman, HA şi Koch, WJ (2000). Catecolamine, receptori cardiaci beta-adrenergici şi insuficienţă cardiacă. Circulaţie, 101, 1634-1637.

Fowler, MB, Laser, JA, Hopkins, GL şi colab. (1986). Evaluarea căii receptorilor beta-adrenergici în inima umană intactă: reglarea progresivă a receptorilor şi subsensibilitatea la răspunsul agonist. Circulation, 74, 1290-1302.

Marks, AR, Reiken, S. şi Marx, SO (2002). Progresia insuficienţei cardiace. Este protein kinaza o hiperfosforilare a receptorului de rianodină un factor contributiv? Circulation, 105, 272-275.

Murray, DR, Prabhu, SD şi Chandrasekar, B. (2000). Stimularea cronică beta-adrenergică induce expresia citokinelor proinflamatorii miocardice. Circulation, 101, 2338-2341.

Givertz, MM, Sawyer, DB şi Colucci, WS (2001). Antioxidanţii şi contractilitatea miocardică luminând „partea întunecată" a activării receptorilor beta-adrenergici? Circulation, 103, 782-783.

Daly, PA şi Sole, MJ (1990). Catecolaminele miocardice şi fiziopatologia insuficienţei cardiace. Tiraj, 82, 35-43.

Olshansky, B., Sabbah, HN, Hauptman, PJ şi colab. (2008). Sistemul nervos parasimpatic şi insuficienţa cardiacă: fiziopatologie şi potenţiale implicaţii pentru terapie. Circulation, 118, 863-871.

DiBona, GF (1991). Controlul neuronal simpatic al rinichilor în hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială, 19, I-28.

Morali, GA, Floras, JS, Legault, L., et al. (1991). Activitatea nervului simpatic muscular şi răspunsul renal la factorul natriuretic atrial în timpul dezvoltării ascitei hepatice. Am J Med, 91, 383-392.

Cohen-Solal, A., Logeart, D., Dahan, M., et al. (1999). Răspunsurile cardiace şi periferice la exerciţii fizice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur Heart J, 20, 931-945.

Wagoner, LE, Craft, LL, Singh, B., et al. (2000). Polimorfismele receptorului beta(2)-adrenergic determină capacitatea de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circ Res, 86, 834-840.

Shoemaker, JK, Kunselman, AR, Silber, DH şi colab. (1998). Răspunsul presor la efort menţinut în insuficienţa cardiacă. J Appl Physiol, 85, 1793-1799.

Shoemaker, JK, Naylor, HL, Hogeman, CS şi colab. (1999). Dinamica fluxului sanguin în insuficienţa cardiacă. Tiraj, 99, 3002-3008.

Notarius, CF, Azevedo, ER, Parker, JD, et al. (2001). Consumul maxim de oxigen nu este determinat de spillover-ul cardiac de norepinefrină în insuficienţa cardiacă. Eur Heart J, 23, 800-805.

Benedict, CR, Shelton, B., Johnstone, DE, şi colab. (1996). Semnificaţia prognostică a norepinefrinei plasmatice la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă asimptomatică. Anchetatorii SOLVD. Tiraj, 94, 690-697.

Zugck, C., Haunstetter, A., Kruger, C., et al. (2002). Impactul tratamentului cu beta-blocante asupra valorii prognotice a predictorilor de risc utilizaţi în prezent în insuficienţa cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 39, 1615-1622.

Barretto, AC, Santos, AC, Munhoz, R., et al. (2009). Creşterea activităţii nervoase simpatice musculare prezice mortalitatea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Int J Cardiol 135, 302-307.

Meredith, IT, Broughton, A., Jennings, GL, et al. (1991). Dovada unei creşteri selective a activităţii simpatice cardiace la pacienţii cu aritmii ventriculare susţinute. N Engl J Med, 325, 618-624.

Eisenhofer, G., Friberg, P., Rundqvist, B., et al. (1996). Funcţia nervului simpatic cardiac în insuficienţa cardiacă congestivă. Circulaţie, 93, 1667-1676.

Merlet, P., Benvenuti, C., Moyse, D., et al. (1999). Valoarea prognostică a imagistică MIBG în cardiomiopatia dilatată idiopatică. J Nucl Med, 40, 917-923.

Tamaki, S., Yamada, T., Okuyama, Y., şi colab. (2009). Imagistica metaiodobenzilguanidină cu iod-123 cardiac prezice moartea subită cardiacă independent de fracţia de ejecţie a ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi disfuncţie sistolică ventriculară stângă: rezultate dintr-un studiu comparativ cu electrocardiograma medie a semnalului, variabilitatea frecvenţei cardiace şi dispersia QT. J Am Coll Cardiol, 53, 426-435.

Bigger, JT, Steinman, RC, Rolnitzky, LM şi colab. (1996). Comportamentul legii puterii a variabilităţii intervalului RR la persoanele sănătoase de vârstă mijlocie, la pacienţii cu infarct miocardic acut recent şi la pacienţii cu transplant de inimă. Circulation, 93, 2142-2151.

Wang, W., Chen, JS, & Zucker, IH (1990). Sensibilitatea baroreceptorilor sinusului carotidian în insuficienţa cardiacă experimentală. Tiraj, 81, 1959-1966.

Dibner Dunlap, ME şi Thames, MD (1989). Controlul baroreflex al activităţii nervului simpatic renal este păstrat în insuficienţa cardiacă în ciuda sensibilităţii reduse a baroreceptorilor arteriali. Circ Res, 65, 1526-1535.

DiBona, GF şi Sawin, LL (1994). Reglarea reflexă a activităţii nervoase renale în insuficienţa cardiacă. Am J Physiol, 266, R27-R39.

Zucker, JH, Wang, W., Brande, M., şi colab. (1995). Reglarea neuronală a activităţii nervoase simpatice în insuficienţa cardiacă. Prog Cardiovasc Dis, 37, 397-414.

Bibevski, S., & Dunlap, ME (1999). Mecanismele ganglionare contribuie la diminuarea controlului vagal în insuficienţa cardiacă. Circulation, 99, 2958-2963.

Newton, GE, Parker, AB, Landzberg, JS, et al. (1996). Modularea receptorului muscarinici a funcţiei stimulate bazale şi beta-adrenergice a ventriculului stâng uman defect. J Clin Invest, 98, 2756-2763.

Dunlap, ME, Bibevski, S., Rosenberry, TL, et al. (2003). Mecanisme de control vagal alterat în insuficienţa cardiacă: influenţa receptorilor muscarinici şi a activităţii acetilcolinesterazei. Am J Physiol, 285, H1632-H1640.

Bristol, MR (1993). Modificări ale receptorilor miocardici şi vasculari în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 22, 61A-71A.

Brandle, M., Patel, KP, Wang, W., şi colab. (1996). Răspunsuri hemodinamice şi norepinefrină la insuficienţa cardiacă indusă de stimulare la câinii conştienţi denervaţi de sinoaortă. J Appl Physiol, 81, 1855-1862.

Ferguson, DW, Berg, WJ şi Sanders, JS (1990). Corelaţii clinice şi hemodinamice ale activităţii nervoase simpatice la oameni normali şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: dovezi din înregistrările microneurografice directe. J Am Coll Cardiol, 16, 1125-1134.

Kaye, DM, Lambert, GW, Lefkovits, J., et al. (1994). Dovezi neurochimice ale activării simpatice cardiace şi ale creşterii turnover-ului norepinefrinei în sistemul nervos central în insuficienţa cardiacă congestivă severă. J Am Coll Cardiol, 23, 570-578.

Dibner-Dunlap, ME, Smith, ML, Kinugawa, T., et al. (1996). Enalaprilatul măreşte controlul baroreflex arterial şi cardiopulmonar al activităţii nervoase simpatice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 27, 358-364.

Dibner-Dunlap, ME (1992). Controlul baroreflex arterial sau cardiopulmonar al activităţii nervoase simpatice în insuficienţa cardiacă? Am J Cardiol, 70, 1640-1642.

Grassi, G., Seravalle, G., Bertinieri, G., et al. (2002). Răspunsul simpatic la bătăile extrasistolice ventriculare în hipertensiune arterială şi insuficienţă cardiacă. Hipertensiune arterială, 39, 886-891.

Zucker, IH, Hackley, JF, Cornish, KG şi colab. (2007). Activarea cronică a baroreceptorilor îmbunătăţeşte supravieţuirea la câinii cu insuficienţă cardiacă indusă de stimulare. Hipertensiune arterială, 50, 904-910.

Watson, AM, Hood, SG, Ramchandra, R., şi colab. (2007). Creşterea activităţii nervoase simpatice cardiace în insuficienţa cardiacă nu se datorează desensibilizării baroreflexului arterial. Am J Physiol, 293, H798-H804.

Al-Hesayen, A. şi Parker, JD (2004). Deteriorarea controlului baroreceptor al activităţii simpatice renale în insuficienţa cardiacă cronică umană. Circulation, 109, 2862-2865.

Petersson, M., Friberg, P., Lambert, G., şi colab. (2005). Scăderea activităţii simpatice renale ca răspuns la descărcarea cardiacă cu nitroglicerină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Eur J Heart Fail, 7, 1003-1010.

Middlekauff, HR, Nitzsche, EU, Hamilton, MA, et al. (1995). Dovezi pentru menţinerea controlului baroreflex cardiopulmonar al fluxului sanguin cortical renal la oamenii cu insuficienţă cardiacă avansată. Un studiu de tomografie cu emisie de pozitroni. Circulation, 92, 395-401.

Ferguson, DW, Thames, MD şi Mark, AL (1983). Efectele propranololului asupra răspunsurilor vasculare reflexe la stresul ortostatic la om: rolul baroreceptorilor ventriculari. Circulation, 67, 802-807.

Atherton, JJ, Moore, TD, Lele, SS şi colab. (1997). Interacţiunea ventriculară diastolică în insuficienţa cardiacă cronică. Lancet, 349, 1720-1724.

Azevedo, ER, Newton, GE, Floras, JS, et al. (2000). Reducerea presiunii de umplere cardiacă scade spillover-ul de norepinefrină cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Tiraj, 101, 2053-2059.

Wang, W. şi Zucker, IH (1996). Reflexul aferent simpatic cardiac la câinii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Physiol, 271, R751-R756.

Wang, W., Schultz, HD, & Ma, R. (1999). Sensibilitatea aferentă simpatică cardiacă este sporită în insuficienţa cardiacă. Am J Physiol, 277, H812-H817.

Wang, W., Schultz, HD şi Ma, R. (2001). Expansiunea de volum potenţează reflexul aferent simpatic cardiac la câini. Am J Physiol, 280, H576-H581.

Malliani, A., & Montano, N. (2002). Rolul excitator emergent al aferentelor simpatice cardiovasculare în condiţii fiziopatologice. Hipertensiune arterială, 39, 63-68.

Kaye, DM, Jennings, GL, Dart, AM şi colab. (1998). Efectul diferenţial al descarcării acute a baroreceptorilor asupra tonusului simpatic cardiac şi sistemic în insuficienţa cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 31, 583-587.

Kaye, DM, Mansfield, D., Aggarwal, A., et al. (2001). Efectele acute ale presiunii pozitive continue asupra căilor respiratorii asupra tonusului simpatic cardiac în insuficienţa cardiacă congestivă. Circulation, 103, 2336-2338.

Volpe, M., Tritto, C., De Luca, N., et al. (1991). Eşecul factorului natriuretic atrial de a creşte cu sarcina salină la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă şi insuficienţă cardiacă uşoară. J Clin Invest, 88, 1481-1489.

Narkiewicz, K., van de Borne, P., Montano, N., et al. (2006). Fluxul nervos simpatic şi sensibilitatea chemoreflex sunt legate de rata respiraţiei spontane la bărbaţii normali. Hipertensiune arterială, 47, 51-55.

Goso, Y., Asanoi, H., Ishise, H., et al. (2001). Modularea respiratorie a activităţii nervoase simpatice musculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 104, 418-423.

Naughton, MT, Floras, JS, Rahman, MA, şi colab. (1998). Corelaţii respiratorii ale activităţii nervoase simpatice musculare în insuficienţa cardiacă. Clin Sci, 95, 277-285.

Kappagoda, CT, & Ravi, K. (2006). Receptorii care se adaptează rapid din căile respiratorii ale mamiferelor şi răspunsurile lor la modificările volumului lichidului extravascular. Exp Physiol, 91, 647-654.

Schultz, HD, Li, YL şi Ding, Y. (2007). Chemoreceptori arteriali şi activitatea nervului simpatic: implicaţii pentru hipertensiune arterială şi insuficienţă cardiacă. Hipertensiune arterială, 50, 6-13.

Xie, A., Skatrud, JB, Puleo, DS, et al. (2001). Expunerea la hipoxie produce o activare simpatică de lungă durată la om. J Appl Physiol, 91, 1551-1562.

Ponikowski, PP, Chua, TP, Anker, SD şi colab. (2001). Hipersensibilitate la chemoreceptori periferici: un semn de rău augur la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 104, 544-549.

Giannoni, A., Emdin, M., Poletti, R., et al. (2008). Semnificaţia clinică a chimiosensibilităţii în insuficienţa cardiacă cronică: influenţa asupra tulburării neurohormonale, respiraţia Cheyne-Stokes şi aritmiile. Clin Sci, 114, 489-497.

van de Borne, P., Oren, R., Anderson, EA, et al. (1996). Activarea chemoreflex tonic nu contribuie la creşterea activităţii nervoase simpatice musculare în insuficienţa cardiacă. Circulation, 94, 1325-1328.

Andreas, S., Binggeli, C., Mohacsi, P., et al. (2003). Oxigenul nazal şi activitatea nervilor simpatici musculari în insuficienţa cardiacă. Cufăr, 123, 322-325.

Di Vanna, A., Braga, AM, Laterza, MC, et al. (2007). Vasodilataţia musculară tocită în timpul stimulării chemoreceptorilor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Physiol, 293, H846-H852.

Stickland, MK, Miller, JD, Smith, CA, şi colab. (2007). Modularea chemoreceptorilor carotidieni a distribuţiei regionale a fluxului sanguin în timpul exerciţiilor fizice în sănătate şi insuficienţă cardiacă cronică. Circ Res, 100, 1371-1378.

Chua, TP, Clark, AL, Amadi, AA şi colab. (1996). Relaţia dintre chimiosensibilitate şi răspunsul ventilator la efort în insuficienţa cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 27, 650-657.

Chua, TP, Ponikowski, P., Webb-Peploe, K., et al. (1997). Caracteristicile clinice ale pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică cu chemoreflex periferic augmentat. Eur Heart J, 18, 480-486.

Ponikowski, P., Chua, TP, Piepoli, M., şi colab. (1997). Dependenţa de chemoreceptori a ritmurilor de frecvenţă foarte joasă în insuficienţa cardiacă avansată. Am J Physiol, 272, H438-H447.

Ponikowski, P., Chua, TP, Piepoli, M., şi colab. (1997). Chemosensibilitatea periferică crescută ca un potenţial input pentru afectarea baroreflexului şi dezechilibrul autonom în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 96, 2586-2594.

Staszewsky, L., Wong, M., Masson, S., et al. (2007). Markeri clinici, neurohormonali şi inflamatori şi rolul prognostic general al bolii pulmonare obstructive cronice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: date din studiul Val-HeFT cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 13, 797-804.

Floras, JS, & Sleight, P. (1983). Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. În P. Sleight & JV Jones (Eds.), Fundamentele ştiinţifice ale cardiologiei. Londra: Heineman n, p. 155-164.

Linsell, CR, Lightman, SL, Mullen, PE şi colab. (1985). Ritmurile circadiene ale epinefrinei şi norepinefrinei la om. J Clin Endocrinol Metab, 60, 1210-1215.

Somers, VK, Dyken, ME, Mark, AL şi colab. (1993). Activitatea nervilor simpatic în timpul somnului la subiecţii normali. N Engl J Med, 328, 303-307.

Khatri, IM şi Freis, ED (1967). Modificări hemodinamice în timpul somnului. J Appl Physiol, 22, 867-873.

Smyth, HS, Sleight, P. şi Pickering, GW (1969). Reglarea reflexă a presiunii arteriale în timpul somnului la om. O metodă cantitativă de evaluare a sensibilităţii baroreflex. Circ Res, 24, 109-121.

van de Borne, P., Nguyen, H., Biston, P., et al. (1994). Efectele etapelor de veghe şi somn asupra controlului autonom 24 de ore al tensiunii arteriale şi al ritmului cardiac la bărbaţii culcaţi. Am J Physiol, 266, H548-H554.

Malone, S., Liu, PP, Holloway, R., et al. (1991). Apneea obstructivă în somn la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată: efectele presiunii pozitive continue a căilor respiratorii. Lancet, 338, 1480-1484.

Arzt, M., Floras, JS, Logan, AG, et al. (2007). Suprimarea apneei centrale în somn prin presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii şi supravieţuirea fără transplant în insuficienţa cardiacă: o analiză post-hoc a presiunii pozitive a căilor respiratorii din Canada pentru pacienţii cu studiu de apnee centrală în somn şi insuficienţă cardiacă (CANPAP). Circulation, 115, 3173-3180.

Javaheri, S., Parker, TJ, Liming, JD, et al. (1998). Apneea în somn la 81 de bărbaţi ambulatori cu insuficienţă cardiacă stabilă: tipuri şi prevalenţe, consecinţe şi prezentări ale acestora. Circulation, 97, 2154-2159.

Sin, D., Fitzgerald, F., Parker, JD, et al. (1999). Factori de risc pentru apneea de somn centrală şi obstructivă la 450 de bărbaţi şi femei cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med, 160, 1101-1106.

Somers, VK, Dyken, ME, Clary, MP şi colab. (1995). Mecanisme neuronale simpatice în apneea obstructivă de somn. J Clin Invest, 96, 1897-1904.

Morgan, BJ, Denahan, T. şi Ebert, TJ (1993). Consecinţele neurocirculatorii ale presiunii intratoracice negative vs asfixie în timpul apneei voluntare. J Appl Physiol, 74, 2969-2975.

Somers, VK, Mark, AL, Zavala, DC şi colab. (1989). Influenţa ventilaţiei şi a hipocapniei asupra răspunsurilor nervoase simpatice la hipoxie la oamenii normali. J Appl Physiol, 67, 2095-2100.

Somers, VK, Mark, AL şi Abboud, FM (1988). Activarea simpatică prin hipoxie şi hipercapnie - implicaţii pentru apneea în somn. Clin Exp Hypertens A, A10, 413-422.

Bradley, TD, Hall, MJ, Ando, S., et al. (2001). Efectele hemodinamice ale apneei obstructive simulate la oameni cu şi fără insuficienţă cardiacă. Cufăr, 119, 1827-1835.

Bradley, TD, Tkacova, R., Hall, MJ, et al. (2003). Răspuns neuronal simpatic crescut la simularea apneei obstructive de somn în insuficienţa cardiacă umană. Clin Sci, 104, 231-238.

Narkiewicz, K., Montano, N., Cogliati, C., et al. (1998). Variabilitatea cardiovasculară alterată în apneea obstructivă de somn. Circulation, 98, 1071-1077.

Brooks, D., Horner, RL, Kozar, LF, et al. (1997). Apneea obstructivă în somn ca cauză a hipertensiunii sistemice: dovezi dintr-un model canin. J Clin Invest, 99, 106-109.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficienţă cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557-1562.

Hedner, J., Ejnell, H., Sellgren, J., şi colab. (1988). Activitatea simpatică a nervului muscular ridicat şi fluctuant în sindromul de apnee în somn are o importanţă patogenă pentru dezvoltarea hipertensiunii? JHypertens, 6, S529-S531.

Carlson, JT, Hedner, J., Elam, M., şi colab. (1993). Activitate simpatică de repaus crescută la pacienţii treji cu apnee obstructivă în somn. Cufăr, 103, 1763-1768.

Grassi, G., Seravalle, G., Quarti-Trevano, F., et al. (2003). Efectele hipertensiunii şi obezităţii asupra activării simpatice a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Hipertensiune arterială, 42, 873877.

Usui, K., Bradley, TD, Spaak, J., et al. (2005). Inhibarea activităţii nervoase simpatice trează la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu apnee obstructivă de somn prin presiunea pozitivă continuă nocturnă a căilor respiratorii. J Am Coll Cardiol, 45, 2008-2011.

Abboud, FM şi Thames, MD (1983). Interacţiunea reflexelor cardiovasculare în controlul circulator. În JT Shepherd & FM Abboud (Eds.), Manual de fiziologie, secţiunea 2: sistemul cardiovascular, voi. III: circulaţia periferică şi fluxul sanguin al organelor, partea 2. Bethesda, MD: Societatea Americană de Fiziologie, 675-753.

Wang, H., Parker, JD, Newton, GE, şi colab. (2007). Influenţa apneei obstructive de somn asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 49, 1625-1631.

Tkacova, R., Niroumand, M., Lorenzi-Filho, G., et al. (2001). Trecerea peste noapte de la apnee obstructivă la cea centrală la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: rolul PCO2 şi întârzierea circulatorie. Circulation, 103, 238-243.

Naughton, MT, Benard, DC, Liu, PP şi colab. (1995). Efectele CPAP nazală asupra activităţii simpatice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi apnee centrală în somn. Am J Respir Crit Care Med, 152, 473-479.

Mansfield, D., Kaye, D., La Rocca, H., et al. (2003). Creşterea activităţii nervoase simpatice în insuficienţa cardiacă şi apneea centrală în somn se datorează severităţii insuficienţei cardiace. Circulation, 107, 1396-1400.

Hainsworth, R. (1991). Reflexe din inimă. Physiol Rev, 71, 617-658.

Zipes, DP (1990). Influenţa ischemiei şi infarctului miocardic asupra inervaţiei autonome a inimii. Circulaţie, 82, 1095-1105.

Minisi, AJ şi Thames, MD (1993). Distribuţia aferentelor simpatice ventriculare stângi demonstrată prin răspunsuri reflexe la ischemia miocardică transmurală şi la bradikinina intracoronariană şi epicardică. Circulation, 87, 240-246.

Pan, HL şi Chen, SR (2004). Sentirea ischemiei tisulare: o altă funcţie nouă pentru receptorii capsaicinei? Tiraj, 110, 1826-1831.

Wei, JY, Markis, JE, Malagold, M., et al. (1983). Reflexe cardiovasculare stimulate prin reperfuzia miocardului ischemic în infarctul miocardic acut. Circulation, 67, 796-801.

Weaver, LC, Danos, LM, Oehl, RS şi colab. (1981). Influenţe reflexe contrastante ale nervilor cardiaci în timpul ocluziei coronariene. Am J Physiol, 240, H620-H629.

Felder, RB şi Thames, MD (1979). Interacţiunea dintre receptorii cardiaci şi baroreceptorii sino-aortici în controlul activităţii nervoase simpatice cardiace eferente în timpul ischemiei miocardice la câini. Circ Res, 45, 728-736.

Minisi, AJ şi Thames, MD (1989). Efectul infarctului miocardic cronic asupra baroreflexului cardiopulmonar vagal. Circ Res, 65, 396-405.

Graham, LN, Smith, PA, Stoker, JB, et al. (2002). Cursul temporal al hiperactivităţii neuronale simpatice după interacţiunea miocardică acută necomplicată. Circulation, 106, 793-797.

Deng, MC, Brisse, B., Erren, M., et al. (1997). Cardiomiopatie ischemică versus idiopatică: profiluri neuroumorale diferite în ciuda consumului maxim de oxigen comparabil. Int J Cardiol, 61, 261-268.

Malfatto, G., Branzi, G., Gritti, S., et al. (2001). Echilibrul simpatovagal iniţial diferit şi răspunsul autonom cardiac în insuficienţa cardiacă congestivă ischemică şi non-ischemică. Eur J Heart Fail, 3, 197-202.

Grassi, G., Seravalle, G., Bertinieri, G., et al. (2001). Anomalii simpatice şi reflexe în insuficienţa cardiacă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Clin Sci, 101, 141-146.

Notarius, CF, Spaak, J., Morris, BL, et al. (2007). Comparaţia activităţii simpatice musculare în insuficienţa cardiacă ischemică şi nonischemică. J Card Fail, 13, 470-475.

Taylor, M., Wallhaus, TR, Degrado, TR, et al. (2001). O evaluare a absorbţiei miocardice a acizilor graşi şi a glucozei folosind PET cu acid [18F] fluoro-6-tia-heptadecanoic şi [18F] FDG la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. JNucl Med, 42, 55-62.

Tuunanen, H., Engblom, E., Naum, A., şi colab. (2006). Scăderea absorbţiei miocardice a acizilor graşi liberi la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică: dovezi ale relaţiei cu rezistenţa la insulină şi disfuncţia ventriculară stângă. J Card Fail, 12, 644-652.

Lommi, J., Kupari, M., Koskinen, P., şi colab. (1996). Corpii cetonici din sânge în insuficienţa cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 28, 665-672.

Rongen, GA, Brooks, SC, Ando, S., şi colab. (1998). Blocarea receptorului angiotensinei AT1 elimină răspunsul simpato-excitator reflex la adenozină. J Clin Invest, 101, 769-776.

Notarius, CF, Atchison, DJ, Rongen, GA, et al. (2001). Efectul blocării receptorilor de adenozină cu cofeină asupra răspunsului simpatic la exerciţiul de mâner în insuficienţa cardiacă. Am J Physiol, 281, H1312-H1318.

Chen, X., Rahman, MA, & Floras, JS (1995). Efectele ocluziei venoase antebraţului asupra activităţii nervoase simpatice ale muşchilor peronieri la subiecţii sănătoşi. Am J Cardiol, 76, 212-214.

Middlekauff, HR, Chiu, J., Hamilton, MA, et al. (2004). Sensibilitatea mecanoreceptorilor musculari în insuficienţa cardiacă. Am J Physiol, 287, H1937-H1943.

Converse, RL, Jr., Jacobsen, TN, Toto, RD, et al. (1992). Hiperactivitate simpatică la pacienţii cu insuficienţă renală cronică. N Engl J Med, 327, 1912-1918.

Hausberg, M., Kosch, M., Harmelink, P., et al. (2002). Activitatea nervului simpatic în boala renală în stadiu terminal. Tiraj, 106, 1974-1979.

Pilowsky, PM şi Goodchild, AK (2002). Căile reflexe baroreceptoare şi neurotransmiţători: 10 ani după. JHypertens, 20, 1675-1688.

Lambert, G., Kaye, DM, Lefkovits, J., şi colab. (1995). Creşterea turnover-ului neurotransmiţătorului monoaminei din sistemul nervos central şi asocierea acesteia cu activitatea nervoasă simpatică la pacienţii trataţi cu insuficienţă cardiacă. Tiraj, 92, 1813-1818.

Aggarwal, A., Esler, M., Lambert, GW, şi colab. (2002). Turnover-ul norepinefrinei este crescut în regiunile suprabulbare subcorticale ale creierului şi este legat de activitatea simpatică a întregului corp în insuficienţa cardiacă umană. Circulaţie, 105, 1031-1033.

Elam, M., Yao, T., Svensson, TH, et al. (1984). Reglarea neuronilor locus coeruleus şi a nervilor splanhnici, simpatici de către aferente cardiovasculare. Brain Res, 290, 281-287.

Narkiewicz, K., Pesek, CA, van de Borne, P., et al. (1999). Răspunsuri simpatice şi ventilatorii îmbunătăţite la activarea chemoreflex centrală în insuficienţa cardiacă. Tiraj, 100, 262-267.

Ueno, H., Asanoi, H., Yamada, K., et al. (2004). Modularea respiratorie atenuată a simpatoexcitaţiei mediate de chemoreflex la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Card Fail, 10, 236-243.

Topor, ZL, Johannson, L., Kasprzyk, J., et al. (2001). Răspunsul ventilator dinamic la CO(2) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cu şi fără apnee centrală în somn. J Appl Physiol, 91, 408-416.

Patel, KP, Zhang, K., Zucker, IH, et al. (1996). Scăderea expresiei genelor a oxidului nitric sintetazei neuronale în hipotalamus şi trunchiul cerebral al şobolanilor cu insuficienţă cardiacă. Brain Res, 734, 109-115.

Gao, L., Wang, W., Li, YL, şi colab. (2004). Superoxidul mediază simpatoexcitaţia în insuficienţa cardiacă: rolurile angiotensinei II şi NAD(P)H oxidazei. Circ Res, 95, 937-944.

Zucker, IH şi Liu, JL (2000). Interacţiuni angiotensină II-oxid nitric în controlul fluxului simpatic în insuficienţa cardiacă. Insuficienţă cardiacă Rev, 5, 27-43.

Kimura, Y., Hirooka, Y., Sagara, Y., et al. (2005). Supraexprimarea sintetazei de oxid nitric inductibil în medula ventrolaterală rostrală provoacă hipertensiune arterială şi simpatoexcitare prin creşterea stresului oxidativ. Circ Res, 96, 252-260.

Reid, IA (1992). Interacţiuni între ANG II, sistemul nervos simpatic şi reflexele baroreceptoare în reglarea tensiunii arteriale. Am J Physiol, 262, E763-E778.

Lumbers, ER, McCloskey, DI şi Potter, EK (1979). Inhibarea de către angiotensina II a activităţii evocate de baroreceptori în nervii eferenţi vagali cardiaci la câine. J Physiol, 294, 69-80.

Zucker, IH (2002). Angiotensina II cerebrală: noi perspective asupra rolului său în reglarea simpatică. Circ Res, 90, 503-505.

Potts, PD, Hirooka, Y. şi Dampney, RA (1999). Activarea neuronilor cerebrali prin angiotensina II circulantă: efecte directe şi efecte secundare mediate de baroreceptori. Neuroscience, 90, 581-594.

Matsukawa, S., & Reid, IA (1990). Rolul zonei postrema în modularea controlului baroreflex al frecvenţei cardiace de către angiotensina II. Circ Res, 67, 1462-1473.

Lohmeier, T., Dwyer, T., Hildebrandt, D., et al. (2005). Influenţa activării baroreflexului prelungit asupra presiunii arteriale în hipertensiunea cu angiotensină. Hipertensiune arterială, 46, 1194-1200.

Ma, R., Schultz, HD şi Wang, W. (1999). Infuzia centrală cronică de ANG II potenţează reflexul aferent simpatic cardiac la câini. Am J Physiol, 277, H15-H22.

Zhu, GQ, Gao, L., Li, Y., şi colab. (2004). Antisensul ARNm al receptorului AT1 normalizează reflexul aferent simpatic cardiac îmbunătăţit la şobolanii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am J Physiol, 287, H1828-H1835.

DiBona, GF, Jones, SY şi Brooks, VL (1995). Blocarea receptorului ANG II şi reglarea baroreflexă arterială a activităţii nervului renal în insuficienţa cardiacă. Am J Physiol, 269, R1189-R1196.

Huang, BS, Yuan, B. şi Leenen, FH (2000). Blocarea cronică a creierului „ouabain" previne hiperreactivitatea simpatică şi afectarea resetării baroreflexului acut la şobolanii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Can J Physiol Pharmacol, 78, 45-53.

Leenen, FH, Huang, BS, Yu, H., şi colab. (1995). „Ouabain" cerebral mediază hiperactivitatea simpatică în insuficienţa cardiacă congestivă. Circ Res, 77, 993-1000.

Zhang, W., Huang, BS şi Leenen, FH (1999). Sistemul renină-angiotensină a creierului şi hiperactivitatea simpatică la şobolani după infarct miocardic. Am J Physiol, 276, H1608-H1615.

Francis, J., Wei, SG, Weiss, RM, et al. (2004). Activitatea enzimei de conversie a angiotensinei cerebrale şi reglarea autonomă în insuficienţa cardiacă. Am J Physiol, 287, H2138-2146.

Wang, H., Huang, BS, Ganten, D., şi colab. (2004). Prevenirea disfuncţiei simpatice şi cardiace după infarctul miocardic la şobolanii transgenici cu deficit de angiotensină cerebrală. Circ Res, 94, 843.

Gao, L., Wang, W., Li, YL, şi colab. (2005). Simpatoexcitarea de către ANG II central: roluri pentru reglarea pozitivă a receptorului AT1 şi NAD(P)H oxidază în RVLM. Am J Physiol, 288, H2271-H2279.

Zucker, IH (2006). Mecanisme noi de reglare simpatică în insuficienţa cardiacă cronică. Hipertensiune arterială, 48, 1005-1011.

Liu, JL şi Zucker, IH (1999). Reglarea activităţii nervoase simpatice în insuficienţa cardiacă: un rol pentru oxidul nitric şi angiotensina II. Circ Res, 84, 417-423.

Ma, R., Zucker, IH, & Wang, W. (1999). NO redus măreşte câştigul central al reflexului aferent simpatic cardiac la câinii cu insuficienţă cardiacă. Am J Physiol, 276, H19-H26.

Ogletree-Hughes, ML, Stull, LB, Sweet, WE şi colab. (2001). Descărcarea mecanică restabileşte reacţia beta-adrenergică şi inversează reglarea scăderii receptorilor în inima umană defectuoasă. Circulation, 104, 881-886.

Francis, J., Weiss, RM, Wei, SG şi colab. (2001). Blocarea receptorului central de mineralocorticoizi îmbunătăţeşte reglarea volumului şi reduce impulsul simpatic în insuficienţa cardiacă. Am J Physiol, 281, H2241-H2251.

Yu, Y., Wei, SG, Zhang, ZH, şi colab. (2008). Reglează aldosteronul sistemul renină-angiotensină a creierului la şobolanii cu insuficienţă cardiacă? Hipertensiune arterială, 51, 727-733.

Yu, Y., Zhang, ZH, Wei, SG şi colab. (2007). Transferul genic central al interleukinei-10 reduce inflamaţia hipotalamică şi dovezile de insuficienţă cardiacă la şobolani după infarct miocardic. Circ Res, 101, 304-312.

Kang, YM, Zhang, ZH, Johnson, RF şi colab. (2006). Efect nou al antagonismului receptorilor mineralocorticoizi pentru a reduce citokinele proinflamatorii şi activarea hipotalamică la şobolani cu insuficienţă cardiacă indusă de ischemie. Circ Res, 99, 758-766.

Kawai, H., Mohan, A., Hagen, J., şi colab. (2000). Modificări ale funcţiei terminale adrenergice cardiace şi densităţii receptorilor beta-adrenergici în insuficienţa cardiacă indusă de stimulare. Am J Physiol, 278, H1708-H1716.

Bohm, M., La Rosee, K., Schwinger, RH, et al. (1995). Dovezi pentru reducerea locurilor de absorbţie a norepinefrinei în inima umană în deficienţă. J Am Coll Cardiol, 25, 146-153.

Lotze, U., Kaepplinger, S., Kober, A., et al. (2001). Recuperarea sistemului nervos adrenergic cardiac după terapia beta-blocante pe termen lung în cardiomiopatia dilatativă idiopatică: evaluarea prin creşterea captării miocardice de 123I-metaiodobenzilguanidină. J Nucl Med, 42, 49-54.

Kasama, S., Toyama, T., Kumakura, H., şi colab. (2005). Efectele candesartanului asupra activităţii nervoase simpatice cardiace la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi fracţiune de ejecţie a ventriculului stâng conservată. J Am Coll Cardiol, 45, 661-667.

Floras, JS (1992). Epinefrina şi geneza hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială, 19,

18.

Newton, GE şi Parker, JD (1996). Efectele acute ale blocării receptorilor beta-adrenergici beta 1-selectiv şi neselectiv asupra activităţii simpatice cardiace în insuficienţa cardiacă congestivă. Circulation, 94, 353-358.

Watson-Wright, W., Boudreau, G., Cardinal, R., et al. (1991). Beta 1- şi beta

subtipuri de adrenoreceptori în sistemul nervos simpatic eferent intratoracic canin care reglează inima. Am J Physiol, 261, R1269-R1275.

Huang, MH, Smith, FM şi Armour, JA (1993). Modularea activităţii neuronale cardiace intrinseci canine in situ de către agonişti nicotinici, muscarinici şi beta-adrenergici. Am J Physiol, 265, R659-R669.

Kassis, E., Jacobsen, TN, Mogensen, F., şi colab. (1986). Controlul reflexului simpatic al fluxului sanguin al muşchilor scheletici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: dovezi pentru controlul circulator beta-adrenergic. Circulation, 74, 529-538.

Johansson, M., Rundqvist, B., Eisenhofer, G., et al. (1997). Cinetica epinefrinei cardiorenale: dovezi pentru eliberarea neuronilor în inima umană. Am J Physiol, 273, H2178-H2185.

Parker, JD, Newton, GE, Landzberg, JS, şi colab. (1995). Semnificaţia funcţională a receptorilor alfa-adrenergici presinaptici în ventriculul stâng uman eşuat şi nedefectuos. Circulaţie, 92, 1793-1800.

Aggarwal, A., Esler, MD, Socratous, F., şi colab. (2001). Dovezi pentru adrenoceptorii alfa-2 presinaptici funcţionali şi reglarea lor în jos în insuficienţa cardiacă umană. J Am Coll Cardiol, 37, 1246-1251.

Mic, KM, Wagoner, LE, Levin, AB, et al. (2002). Polimorfismele sinergice ale receptorilor beta1- şi alfa 2c-adrenergici şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl JMed, 347, 1135-1142.

Liggett, SB, Mialet-Perez, J., Thaneemit-Chen, S., et al. (2006). Un polimorfism în cadrul unui motiv conservat al receptorului beta1-adrenergic modifică funcţia cardiacă şi răspunsul betablocant în insuficienţa cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 11288-11293.

Kurnik, D., Muszkat, M., Sofowora, GG, et al. (2008). Determinanţi etnici şi genetici ai răspunsului cardiovascular la agonistul selectiv al receptorilor adrenergici alfa-2 dexmedetomidină. Hipertensiune arterială, 51, 406-411.

Kaye, DM, Smirk, B., Finch, S., şi colab. (2004). Interacţiunea dintre impulsul simpatic cardiac şi ritmul cardiac în insuficienţa cardiacă: modularea prin genotipul receptorului adrenergic. J Am Coll Cardiol, 44, 2008-2015.

Vanhoutte, PM şi Levy, MN (1980). Modularea colinergică prejoncţională a neurotransmisiei adrenergice în sistemul cardiovascular. Am J Physiol, 238, H275-H281.

Matko, I., Feher, E., & Vizi, ES (1994). Modularea presinaptică mediată de receptor a eliberării noradrenalinei în muşchiul papilar uman. Cardiovasc Res, 28, 700-704.

Vanhoutte, PM (1974). Inhibarea de către acetilcolină a neurotransmisiei adrenergice în muşchiul neted vascular. Circ Res, 34, 317-326.

Azevedo, ER şi Parker, JD (1999). Controlul parasimpatic al activităţii simpatice cardiace. Funcţia ventriculară normală versus insuficienţă cardiacă congestivă. Tiraj, 100, 274-279.

McDonough, PM, Wetzel, GT şi Brown, JH (1986). Caracterizarea ulterioară a receptorului presinaptic alfa-1 care modulează eliberarea {3H} ACh din atriile de şobolan. J Pharmacol Exp Ther, 238, 612-617.

Lemmens, K., Doggen, K. şi De Keulenaer, GW (2007). Rolul semnalizării neuregulin-1/ErbB în fiziologia şi boala cardiovasculară: implicaţii pentru terapia insuficienţei cardiace. Circulation, 116, 954-960.

Smith-White, MA, Wallace, D. şi Potter, EK (1999). Interacţiuni simpatico-parasimpatice la nivelul inimii la şobolanul anesteziat. J Auton Nerv Syst, 75, 171-175.

Potter, EK (1985). Inhibarea prelungită non-adrenergică a acţiunii vagale cardiace în urma stimulării simpatice: neuromodulaţie de către neuropeptida Y? Neurosci Lett, 54, 117-121.

Clemson, B., Gaul, L., Gubin, SS, et al. (1994). Receptorii angiotensinei II prejoncţionali. Facilitarea eliberării norepinefrinei în antebraţul uman. J Clin Invest, 93, 684-691.

Zimmerman, BG (1978). Acţiunile angiotensinei asupra terminaţiilor nervoase adrenergice. Fed Proc, 37, 199-202.

Dendorfer, A., Raasch, W., Tempel, K., et al. (2002). Comparaţia activităţilor vasculare şi antiadrenergice a patru antagonişti ai angiotensinei II de tip I la şobolanul cu smuţuri. J Hypertens, 20, 1151-1156.

Goldsmith, SR, Hasking, GJ, & Miller, E. (1993). Angiotensina II şi activitatea simpatică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 21, 1107-1113.

Magnusson, Y., Wallukat, G., Waagstein, F., şi colab. (1994). Autoimunitate în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Caracterizarea anticorpilor împotriva receptorului beta 1-adrenergic cu efect cronotrop pozitiv. Circulation, 89, 2760-2767.

Al-Hesayen, A., Azevedo, ER, Newton, GE, et al. (2002). Efectele dobutaminei asupra activității simpatice cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 39, 1269-1274.

Ellenbogen, KA, Mohanty, PK, Szentpetery, S., și colab. (1989). Anomalii baroreflexe arteriale în insuficiența cardiacă. Inversarea după transplant cardiac ortotopic. Circulation, 79, 51-58.

Faris, R., Flather, MD, Purcell, H., și colab. (2006). Diuretice pentru insuficienta cardiaca. Cochrane Database Syst Rev, 1, CD003838.

Solin, P., Bergin, P., Richardson, M., și colab. (1999). Influența presiunii capilare pulmonare asupra apneei centrale în insuficiența cardiacă. Circulație, 99, 1574-1579.

Fagius, J., & Karhuvaara, S. (1989). Activitatea simpatică și tensiunea arterială cresc odată cu distensia vezicii urinare la om. Hipertensiune arterială, 14, 511-517.

Grassi, G., Cattaneo, BM, Seravalle, G., et al. (1997). Efectele inhibării cronice a ECA asupra traficului nervos simpatic și controlului baroreflex al circulației în insuficiența cardiacă. Circulation, 96, 1173-1179.

Krum, H., Carson, P., Farsang, C., et al. (2004). Efectul valsartanului adăugat la fondul terapiei cu inhibitori ai ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă: rezultate din Val-HeFT. Eur J Heart Fail, 6, 937-945.

Hikosaka, M., Yuasa, F., Mimura, J., et al. (2002). Candesartanul și sensibilitatea baroreflexă arterială și activitatea nervoasă simpatică la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară. Cardio- vasc Pharmacol, 40, 875-880.

Kaye, DM, Dart, AM, Jennings, GL și colab. (1999). Efectul antiadrenergic al terapiei cronice cu amiodarona în insuficiența cardiacă umană. J Am Coll Cardiol, 33, 1553-1559.

Azevedo, ER, Kubo, T., Mak, S., și colab. (2001). Blocarea receptorilor beta-adrenergici neselectiv versus selectiv în insuficiența cardiacă congestivă are efecte diferențiale asupra activității simpatice. Circulation, 104, 2194-2199.

Ferguson, DW (1989). Răspunsuri simpatoinhibitoare la glicozidele digitalice la pacienții cu insuficiență cardiacă: dovezi directe din înregistrările neuronale simpatice. Tiraj, 80, 65-77.

Newton, GE, Tong, JH, Schofield, AM și colab. (1996). Digoxina reduce activitatea simpatică cardiacă în insuficiența cardiacă congestivă severă. J Am Coll Cardiol, 28, 155-161.

Campbell, DJ, Aggarwal, A., Esler, M., et al. (2001). Beta-blocante, angiotensină II și inhibitori ai ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă. Lancet, 358, 1609-1610.

Grassi, G., Brambilla, R., Trevano, FQ, et al. (2004). Efecte simpatoinhibitoare susținute ale terapiei de resincronizare cardiacă în insuficiența cardiacă severă. Hipertensiune arterială, 44, 727-731.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesche, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administraţiei Veteranilor. N Engl J Med, 314, 1547-1552.

Kubo, T., Azevedo, ER, Newton, GE, et al. (2001). Lipsa dovezilor pentru blocarea receptorilor adrenergici alfa (1) periferici în timpul tratamentului pe termen lung al insuficienţei cardiace cu carvedilol. J Am Coll Cardiol, 38, 1463-1469.

Grupul de studiu MERIT-HF. (1999). Efectul metoprololului CR/XL în insuficienţa cardiacă cronică: studiu randomizat de intervenţie cu metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. N Engl J Med, 334, 1349-1355.

Anchetatori şi Comitete CIBIS-II. (1999). Studiul II privind insuficienţa cardiacă bisoprolol (CIBIS II): un studiu randomizat. Lancet, 353, 9-13.

Packer, M., Coats, AJ, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supravieţuirii în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651-1657.

Kubo, T., Parker, JD, Azevedo, ER, et al. (2005). Răspunsurile vagale ale frecvenţei cardiace la beta-blocarea cronică în insuficienţa cardiacă umană se referă la deversarea norepinefrinei cardiace. Eur J Heart Fail, 7, 878-881.

Floras, JS, Kubo, T., Azevedo, E., et al. (2006). Beta-blocarea creşte puterea spectrală simpatică musculară de joasă frecvenţă în insuficienţa cardiacă umană. Tiraj, 114, II-370.

Rongen, GA, Floras, JS, Lenders, J., et al. (1997). Farmacologia cardiovasculară a purinelor. Clin Sci, 92, 13-24.

Clarke, J., Benjamin, N., Larkin, S., şi colab. (1991). Interacţiunea neuropeptidei Y şi a sistemului nervos simpatic în controlul vascular la om. Circulation, 83, 774-777.

Yang, T., & Levy, MN (1992). Secvenţa excitaţiei ca factor în interacţiunile simpatico-parasimpatice din inimă. Circ Res, 71, 898-905.

Morris, MJ, Cox, HS, Lambert, FW şi colab. (1997). Neuropeptida Y specifică regiunii se revarsă în repaus şi în timpul activării simpatice la om. Hipertensiune arterială, 29, 137-143.

Azevedo, ER, Newton, GE şi Parker, JD (1999). Activitatea simpatică cardiacă şi sistemică ca răspuns la clonidină în insuficienţa cardiacă umană. J Am Coll Cardiol, 33, 186-191.

Grassi, G., Turri, C., Seravalle, G., et al. (2001). Efectele administrării cronice de clonidină asupra traficului nervos simpatic şi funcţiei baroreflexe în insuficienţa cardiacă. Hipertensiune arterială, 38, 286-291.

Swedberg, K., Bristow, M., Cohn, JN, şi colab. (2002). Efectele moxonidinei SR, un agonist imidazolin, asupra norepinefrinei plasmatice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulaţie, 105, 1797-1803.

Cohn, JN, Pfeffer, MA, Rouleau, J., et al. (2003). Efectul advers al mortalităţii al inhibării simpatice centrale cu moxonidină cu eliberare susţinută la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (MOXCON). Eur J Heart Fail, 5, 659-667.

Bristow, MR, Krause-Steinrauf, H., Nuzzo, R., şi colab. (2004). Efectul valorii iniţiale sau modificări ale activităţii adrenergice asupra rezultatelor clinice în evaluarea beta-blocantelor din studiul de supravieţuire. Circulation, 110, 1437-1442.

Floras, JS (2004). Alterări ale sistemului nervos simpatic şi parasimpatic în insuficienţa cardiacă. În D. Mann (Ed.). Un însoţitor al bolii de inimă a lui Braunwald. Philadelphia: Harcourt, pp. 247-277.

Lindley, TE, Doobay, MF, Sharma, RV şi colab. (2004). Superoxidul este implicat în activarea sistemului nervos central şi simpatoexcitarea insuficienţei cardiace induse de infarctul miocardic. Circ Res, 20, 402-409.

Huang, BS şi Leenen, FH (2005). Blocarea receptorilor de mineralocorticoizi cerebrali sau a canalelor Na+ previne hiperactivitatea simpatică şi îmbunătăţeşte funcţia cardiacă la şobolani post-IM. Am J Physiol, 288, H2491-H2497.

Gao, L., Wang, W., Li, YL, şi colab. (2005). Terapia cu simvastatină normalizează controlul neuronal simpatic în insuficienţa cardiacă experimentală: rolurile receptorilor angiotensinei II de tip I şi NAD(P)H oxidazei. Tiraj, 112, 1763-1770.

Pliquett, RU, Cornish, KG şi Zucker, IH (2003). Terapia cu statine restabileşte echilibrul simpatovagal în insuficienţa cardiacă experimentală. J Appl Physiol, 95, 700-704.

Pliquett, RU, Cornish, KG, Peuler, JD, et al. (2003). Simvastatina normalizează controlul neuronal autonom în insuficienţa cardiacă experimentală. Circulation, 107, 2493-2498.

Piccirillo, G., Nocco, M., Moise, A., et al. (2003). Influenţa vitaminei C asupra sensibilităţii baroreflexe în insuficienţa cardiacă cronică. Hipertensiune arterială, 41, 1240-1245.

Bibevski, S. şi Dunlap, ME (2004). Prevenirea controlului parasimpatic diminuat al inimii în insuficienţa cardiacă experimentală. Am J Physiol, 287, H1780-H1785.

Li, M., Zheng, C., Sato, T., şi colab. (2004). Stimularea nervului vagal îmbunătăţeşte considerabil supravieţuirea pe termen lung după insuficienţa cardiacă cronică la şobolani. Tiraj, 109, 120-124.

Liang, CS (2007). Funcţia terminală a nervului simpatic cardiac în insuficienţa cardiacă congestivă. Acta Pharmacol Sin, 28, 921-927.

Munch, G., Rosport, K., Bultmann, A., şi colab. (2005). Supraexprimarea cardiacă a transportorului de norepinefrină captarea-1 are ca rezultat ameliorarea marcată a insuficienţei cardiace. Circ Res, 97, 928-936.

Kreussner, MM, Haass, M., Buss, SJ, et al. (2006). Injectarea factorului de creştere a nervilor în ganglionii stelati îmbunătăţeşte recaptarea norepinefrinei în inimile care suferă de defecţiuni. Hipertensiune arterială, 47, 209-215.

Johnson, WH, Omland, T., Hall, C., şi colab. (2002). Activarea neurohormonală scade rapid după terapia intravenoasă cu diuretice şi vasodilatatoare pentru insuficienţa cardiacă de clasa IV. J Am Coll Cardiol, 39, 1623-1629.

Abramson, BL, Ando, S., Notarius, CF, et al. (1999). Efectul peptidei natriuretice atriale asupra activităţii simpatice musculare şi controlului său reflex în insuficienţa cardiacă umană. Tiraj, 99, 1810-1815.

Agostino, P., Marenzi, G., Lauri, G., et al. (1994). Îmbunătăţirea susţinută a capacităţii funcţionale după îndepărtarea lichidului corporal cu ultrafiltrare izolată în insuficienţa cardiacă cronică: eşecul furosemidului de a oferi acelaşi rezultat. Am J Med, 96, 191-199.

Azevedo, ER, Newton, GE, Parker, AB, et al. (2000). Răspunsuri simpatice la peptida natriuretică atrială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Cardiovasc Pharmacol, 35, 129-135.

Fraga, R., Franco, FG, Roveda, F., et al. (2007). Antrenamentul fizic reduce activitatea nervilor simpatici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cu carvedilol. Eur J Heart Fail, 9, 630-636.

Kaneko, Y., Floras, JS, Usui, K., et al. (2003). Efectele cardiovasculare ale presiunii pozitive continue a căilor respiratorii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi apnee obstructivă în somn. N Engl J Med, 348, 1233-1241.

Usui, K., Parker, JD, Newton, GE, et al. (2006). Adaptări structurale ventriculare stângi la apneea obstructivă în somn în cardiomiopatia dilatativă. J Am Coll Cardiol, 173, 1170-1175.

Radaelli, A., Coats, AJ, Leuzzi, S., et al. (1996). Antrenamentul fizic îmbunătăţeşte controlul simpatic şi parasimpatic al ritmului cardiac şi al vaselor periferice în insuficienţa cardiacă cronică. Clin Sci, 92, 92-94.

Toepfer, M., Meyer, K., Maier, P., et al. (1996). Influenţa antrenamentului şi a restricţiei activităţii asupra echilibrului autonom la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă severă. Clin Sci, 91, 116.

Coats, AJS, Adamopoulos, S., Radaelli, A., et al. (1992). Test controlat al antrenamentului fizic în insuficienţa cardiacă cronică. Performanţa la efort, hemodinamică, ventilaţie şi funcţie autonomă. Circulation, 85, 2119-2131.

Minotti, JR şi Massie, BM (1992). Antrenamentul fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Inversarea anomaliilor periferice protejează inima? Circulation, 85, 2323-2325.

Kiilavuori, K., Toivonen, L., Naveri, H., et al. (1995). Inversarea tulburărilor autonome prin antrenament fizic în insuficienţa cardiacă cronică evaluată prin variabilitatea ritmului cardiac. Eur Heart J, 16, 490-495.

Tkacova, R., Dajani, HR, Rankin, F., et al. (2000). Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii îmbunătăţeşte sensibilitatea baroreflexă nocturnă la pacienţii cu apnee obstructivă de somn şi insuficienţă cardiacă. J Hypertens, 18, 1257-1262.

Meredith, IT, Friberg, P., Jennings, GL, et al. (1991). Antrenamentul fizic scade activitatea simpatică renală în repaus, dar nu cardiacă la om. Hipertensiune arterială, 18, 575-582.

Marin-Neto, JA, Pintya, AO, Gallo, L., et al. (1991). Controlul baroreflex anormal al frecvenţei cardiace în insuficienţa cardiacă congestivă decompensată şi inversare după compensare. Am J Cardiol, 67, 604-610.

Tkacova, R., Hall, MJ, Rutherford, R., et al. (1996). Efectul presiunii pozitive continue asupra căilor respiratorii asupra tensiunii arteriale nocturne la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi apnee obstructivă în somn. Circulaţie, 94, I340.

Bradley, TD, Holloway, RM, McLaughlin, PR şi colab. (1992). Răspunsul debitului cardiac la presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii în insuficienţa cardiacă congestivă. Am Rev Respir Dis, 145, 377-382.

Butler, GC, Naughton, MT, Rahman, MA, şi colab. (1995). Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii creşte variabilitatea ritmului cardiac în insuficienţa cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 25, 672-679.

Ryan, CM, Usui, K., Floras, JS, et al. (2005). Efectul presiunii pozitive continue a căilor respiratorii asupra ectopiei ventriculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu apnee obstructivă în somn. Thorax, 60, 781-785.

Mansfield, D., Gollogly, NC, Kaye, DM, et al. (2004). Studiu controlat al presiunii pozitive continue a căilor respiratorii în apneea obstructivă în somn şi insuficienţa cardiacă. Am J Respir Crit Care Med, 169, 361-366.

Marin, JM, Carrizo, SJ, Vicente, E., et al. (2005). Rezultate cardiovasculare pe termen lung la bărbaţii cu apnee-hipopnee obstructivă în somn cu sau fără tratament cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii: un studiu de observaţie. Lancet, 365, 1046-1053.

Bradley, TD, Logan, AG, Kimoff, RJ, et al. (2005). Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii pentru apneea centrală în somn şi insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 353, 2025-2033.

Massie, BM (2002). Blocarea neurohormonală în insuficienţa cardiacă cronică. Cât este de ajuns? Pot fi prea multe? J Am Coll Cardiol, 39, 79-82.

Horner, SM, Murphy, CF, Coen, B., şi colab. (1996). Contribuţia la variabilitatea ritmului cardiac prin feedback-întindere mecanoelectric a nodului sinoatrial reduce variabilitatea ritmului cardiac. Tiraj, 94, 1762-1767.

Flierl, MA, Rittirsch, D., Nadeau, BA, et al. (2007). Catecolaminele derivate din fagocite intensifică leziunile inflamatorii acute. Nature, 449, 721-725.

CH 16

CAPITOLUL 17

Modificări ale circulaţiei periferice în insuficienţa cardiacă

Helmut Drexler, Burkhard Hornig şi Ulf Landmesser

EFECTELE CARDIOVASCULARE ALE ACTIVĂRII NEUROHUMORALE SUSTINUTE ÎN

INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

Presiunea sistemică de perfuzie este determinată de debitul cardiac al arterelor periferice. scăderi, sistemice menţinute în principal constricţia şi retenţia de sodiu, care sunt ambele constatări caracteristice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă evidentă şi atribuibile interacţiunii factorilor hemodinamici şi neuroumorali. Mai multe sisteme neuroumorale sunt activate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică care provoacă vasoconstricţie periferică. Sistemul nervos simpatic este activat foarte devreme în procesul bolii, în timp ce sistemul renină-angiotensină este de obicei activat atunci când apar simptomele clinice. Vasopresina este eliberată în principal în stadiile foarte avansate ale insuficienţei cardiace cronice atunci când perfuzia sistemică este deja ameninţată.1 În plus, insuficienţa cardiacă cronică severă este asociată cu o eliberare endotelială crescută a factorilor vasoconstrictori cu acţiune locală, cum ar fi endotelina.

Aceşti factori vasoconstrictori endogeni sunt contrabalansaţi parţial de vasodilatatorii endogeni. La indivizii normali, peptidele natriuretice atenuează eliberarea de norepinefrină, renină şi vasopresină şi acţiunile acestora asupra vaselor de sânge periferice şi în rinichi. În plus, eliberarea continuă a factorului de relaxare derivat din endoteliu (oxid nitric) din endoteliu contracarează în mod normal factorii vasoconstrictori. De fapt, eliberarea bazală continuă de oxid nitric menţine vascularizaţia periferică într-o stare dilatată. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, însă, efectele vasodilatatoarelor circulante şi active local sunt atenuate. Eliberarea peptidei natriuretice atriale este tocită în insuficienţa cardiacă cronică,

iar efectele atât ale peptidei natriuretice atriale (ANP) cât şi ale peptidei natriuretice cerebrale (BNP) îşi pierd capacitatea de a suprima eliberarea de renină sau de a dilata vasele de sânge periferice (vezi şi capitolul 18). forţele vasodilatatoare lasă fără opoziţie acţiunile vasoconstrictoarelor. Este important de remarcat faptul că interacţiunea sistemelor simpatic şi renină-angiotensină chiar amplifică efectele vaso-constrictoare ale acestora. Activitatea simpatică crescută creşte eliberarea de renină şi invers, iar angiotensina măreşte eliberarea atât de norepinefrină, cât şi de vasopresină.

printr-o creştere precoce a concentraţiei plasmatice de lactat.7 Fluxul sanguin maxim redus către muşchiul care lucrează apare predominant în muşchiul care lucrează oxidativ8 şi este cauzat în primul rând de o anomalie a vasodilataţiei arteriolare în timpul efortului. Pacienţii care prezintă o capacitate de efort îmbunătăţită după terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) prezintă, de asemenea, un flux sanguin îmbunătăţit la nivelul picioarelor.9 Eşecul fluxului sanguin muscular de a creşte în mod normal în timpul efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică se datorează în primul rând unei anomalii a vasodilataţiei arteriolare periferice. În timpul efortului, fluxul de sânge către muşchii care lucrează creşte în mare parte datorită a două mecanisme: creşterea debitului cardiac şi redistribuirea fluxului sanguin. Ambele mecanisme sunt alterate în insuficienţa cardiacă cronică. Această creştere a debitului cardiac cu efort este afectată. În plus, în mod normal, arteriolele din muşchiul care se antrenează se dilată, un mecanism care este, de asemenea, afectat la mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă,7-10-11, în parte din cauza vasoconstricţiei excesive mediate simpatic, activării sistemului renină-angiotensină plasmatică şi, posibil, creşterii concentraţiilor plasmatice de endotelină12, atât în circulaţia pulmonară, cât şi în sistemul neuro-humoral13 puternic. vasoconstricţie, ele nu explică complet capacitatea vasodilatatoare afectată a muşchilor scheletici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Vasodilataţia metabolică afectată în timpul efortului nu poate fi restabilită prin blocarea receptorilor a-adrenergici cu fentolamină.1-15 În mod similar, inhibarea ECA nu restabileşte vasodilataţia metabolică afectată în timpul efortului după administrare acută, în ciuda unei reduceri substanţiale a concentraţiilor plasmatice de angiotensină II şi norepinefrină. pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi este asociată cu un consum îmbunătăţit de oxigen.9 Terapia cronică cu inhibitori ai ECA a inversat, prin urmare, incapacitatea vaselor periferice de a se dilata.17 Aceste constatări sunt în concordanţă cu observaţiile anterioare din studii clinice mari, conform cărora efectul benefic complet al terapiei cu inhibitori ai ECA apare lent, în timp, restabilirea funcţiei perisferice a muşchilor ia în mod similar18. săptămâni până la luni după transplantul cardiac, sugerând că insuficienţa cardiacă cronică duce la modificări ale funcţiei şi structurii arteriale.

## ALTERĂRI STRUCTURALE ALE ARERELOR PERIFERICE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA CRONICĂ

Dovezile experimentale indică faptul că angiotensina II induce hipertrofia celulelor musculare netede aortice de şobolan de cultură19 şi poate fi implicată în procesul proliferativ al ţesuturilor în timpul creşterii. Observaţii experimentale recente sugerează că modificările vasculare structurale apar în faza cronică a insuficienţei cardiace şi pot fi inversate prin inhibarea ACE în doze mari20 (Figura 17-1, A). Din păcate, studiile clinice care indică modificări structurale în arterele de rezistenţă periferice sunt rare şi, de obicei, limitate la vasele de rezistenţă a pielii care ar putea să nu fie reprezentative pentru vasele de rezistenţă a muşchilor scheletici. Biopsiile muşchilor scheletici mici permit adesea doar examinarea arteriolelor foarte mici (<50 g), care ar putea să nu joace un rol major în reglarea fluxului sanguin, cum ar fi vasele de rezistenţă în intervalul de 80 până la 200 g. Un alt mecanism potenţial care contribuie la modificările structurale ale arterelor periferice în insuficienţa cardiacă cronică este un „factor de rigiditate vasculară" datorită conţinutului crescut de sodiu vascular, care poate fi, parţial, redus cu terapia diuretică în insuficienţa cardiacă decompensată.21 Factorul de rigiditate reprezintă un factor mecanic care poate afecta capacitatea vasodilatatoare a peretelui vascular sau a peretelui vascular din cauza creşterii conţinutului de sodiu al vaselor de sânge sau a peretelui vascular. edemul intensifică forţele de compresiune ale ţesuturilor perivasculare. O densitate redusă a capilarelor musculare scheletice poate reprezenta o altă anomalie structurală în modelele experimentale20 (Figura 17-1, B) şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică22 care poate contribui la reducerea capacităţii vasodilatatoare în insuficienţa cardiacă cronică, deoarece reducerea densităţii capilare duce la o reducere a ariei vasculare periferice totale.

ALTERAREA VASODILAŢIEI DEPENDENTE DE ENDOTELIU ÎN INSUFICIENTA CARDIACA

Endoteliul joacă un rol important în controlul tonusului vascular prin eliberarea atât a factorilor vasodilatatori, cât şi a celor vasoconstrictori.23 Aceste mecanisme sunt importante pentru reglarea microvasculaturii24 şi pentru arterele conducte mai mari.3,25 Pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică se caracterizează printr-o vasoconstricţie sistemică crescută şi un răspuns vasodilatator redus în timpul efortului fizic. În timp ce factorii neuroumorali sunt, fără îndoială, implicaţi în modificările vasculare periferice, există dovezi bune că funcţia anormală a endoteliului contribuie la răspunsul vasodilatator anormal în insuficienţa cardiacă cronică. În acest sens, rolul factorului de relaxare derivat din endoteliu (adică, oxidul nitric26) a primit o atenţie considerabilă. Oxidul nitric este sintetizat în celula endotelială de către celula endotelială NO sintaza din aminoacidul L-arginina27 (Figura 17-2) în prezenţa unor cofactori precum tetrahidrobiopterina.28

Endoteliul eliberează NO ca răspuns la o varietate de stimuli, inclusiv creşterea stresului de forfecare3-25 în timpul creşterii fluxului sanguin, cum ar fi în timpul activităţii fizice, sau stimularea receptorilor, cum ar fi receptorii p2 muscarinici sau bradikininei.23,29 După eliberarea sa din celula endotelială şi absorbţia în celula musculară netedă vasculară, NO stimulează guanilat-ciclază (ciclază) formând guanilat ciclază relaxarea muşchilor netezi şi dilatarea vasculară (vezi Figura 17-2). Presupunând că un răspuns vasodilatator afectat la acetilcolină reflectă disfuncţia endotelială29,30, s-au găsit dovezi pentru o vasodilataţie dependentă de endoteliu afectată în microcirculaţia miocardului, piciorului şi antebraţului

pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică.31-35 functia vasodilatatoare este un fenomen generalizat la pacientii cu insuficienta cardiaca cronica. Cu toate acestea, dincolo de răspunsul afectat la stimuli dependenţi de endoteliu, eliberarea bazală de oxid nitric poate fi modificată în insuficienţa cardiacă cronică. La indivizii normali, vascularizaţia arterială este menţinută într-o stare oarecum dilatată prin eliberarea bazală constantă de oxid nitric36, aşa cum este demonstrat prin scăderea fluxului sanguin periferic în urma inhibării sintezei NO de către L-monometil-L-arginina (l-NMMA). Cu toate acestea, această eliberare bazală de oxid nitric poate fi îmbunătăţită la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă. În unele studii, dar nu în toate, reducerea fluxului sanguin după l-NMMA a fost îmbunătăţită în insuficienţa cardiacă în comparaţie cu

**FIGURA 17-2 Fiziologia sistemului L-arginina-oxid nitric (NO): Oxidul nitric este sintetizat în celula endotelială din aminoacidul L-arginina de către NO-sintaza endotelială. După absorbţia în celulele musculare netede vasculare (SMC), NO stimulează guanilat ciclaza pentru a forma guanozin monofosfat ciclic (cGMP), rezultând vasodilataţie.**

la indivizi normali. Aceste observaţii au ridicat conceptul că insuficienţa cardiacă severă este asociată cu eliberarea bazală crescută de oxid nitric pentru a contrabalansa forţele vasoconstrictoare excesive care pun în pericol perfuzia tisulară. Insuficienţa cardiacă severă este asociată cu niveluri crescute de citokine, care pot induce expresia oxidului nitric inductibil în peretele vascular. Acest concept este susţinut de observaţia că nitratul venos periferic, produsul metabolizării NO în sânge, s-a constatat, de asemenea, că creşte în insuficienţa cardiacă.37,38 Cu toate acestea, aceste observaţii nu au fost făcute la toate populaţiile de pacienţi studiate, în special, eliberarea bazală de oxid nitric poate fi normală la pacienţii cu stări mai compensate de insuficienţă cardiacă fără activare substanţială a citokinelor.

O consecinţă a vasodilataţiei afectate a arterelor de rezistenţă periferice mediată de endoteliu poate include reducerea perfuziei tisulare în timpul exerciţiului fizic, contribuind astfel la afectarea capacităţii de efort în insuficienţa cardiacă. Perturbarea dilataţiei microvasculare în circulaţia arterelor coronare poate duce la ischemie şi leziuni şi disfuncţii miocardice suplimentare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică.

Alterările funcţiei endoteliale apar nu numai în vasele de rezistenţă periferice, ci şi în arterele conducte periferice; Vasodilataţia dependentă de flux a arterelor conducte la om este mediată în mare măsură de eliberarea endotelială de oxid nitric.3,25 Cu toate acestea, vasodilataţia dependentă de flux este afectată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică în comparaţie cu subiecţii de control sănătoşi. se datorează biodisponibilităţii reduse a oxidului nitric. Este important că afectarea vasodilataţiei dependente de flux este similară la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi dilatativă, sugerând că insuficienţa cardiacă per se,

mai degrabă decât etiologia insuficienţei cardiace, determină amploarea disfuncţiei endoteliale. Deoarece arterele mari sunt mai mult decât nişte conducte pasive,40 este posibil ca afectarea vasodilataţiei mediate de flux în timpul efortului să conducă la o impedanţă crescută la ejecţia ventriculară stângă şi, prin urmare, să contribuie la tulburările hemodinamice caracteristice insuficienţei cardiace cronice.

## MECANISME ALE DISFUNCȚIEI VASODILATORULUI ENDOTELIAL ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

Experimentele preclinice sugerează că disfuncţia endotelială este un proces progresiv, dependent de timp, care probabil joacă un rol minor precoce în insuficienţa cardiacă. Şobolanii la care insuficienţa cardiacă a fost indusă prin ligatura coronariană cu infarct miocardic ulterior nu au demonstrat nicio dovadă de disfuncţie endotelială la 1 săptămână după infarctul miocardic. Cu toate acestea, la patru şi 16 săptămâni după infarctul miocardic, s-a observat o vasorelaxare redusă în inelele aortice ca răspuns la acetilcolină în comparaţie cu animalele martor operate simulat.41 În plus, disfuncţia endotelială în modelul de infarct de şobolan pare să apară numai la şobolani cu afectare a funcţiei miocardice mari şi semne ventriculare stângi cu insuficienţă mare. insuficienţa cardiacă.24 Mai multe mecanisme fiziopatologice par să contribuie la afectarea vasodilataţiei dependente de NO în insuficienţa cardiacă cronică şi multe dintre aceste aspecte au fost acum studiate la om (Caseta 17-1).

### Sintaza de oxid nitric în insuficienţa cardiacă

Răspunsul vasodilatator mediat de oxid nitric dependent de endoteliu redus la acetilcolină poate fi, parţial, cauzat de expresia genică şi activitatea redusă a oxidului de azot.

Caseta 17-1 Mecanisme potenţiale pentru disfuncţia endotelială în insuficienţa cardiacă

Expresie şi activitate redusă a genei eNOS, inclusiv scurtarea indusă de TNF-alfa a timpului de înjumătăţire al ARNm eNOS. Activarea RAAS, inclusiv creşterea activităţii ACE şi concentraţii crescute de aldosteron

Inactivarea NO de către anionii superoxid Inhibitori endogeni ai eNOS

Alterarea transducţiei semnalului vascular

Mecanisme afectate de reparare a endoteliului

formând enzima NO sintaza (eNOS). Fluxul pulsatil42 şi stresul de forfecare asociat40-43 sunt regulatori importanţi ai producţiei de NO, oferind astfel o potenţială legătură între afectarea funcţiei cardiace şi vasculare, aşa cum este reprezentată de afectarea funcţiei vasodilatatoare endoteliale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. De fapt, studiile experimentale şi clinice au arătat că expresia genei eNOS în celulele endoteliale aortice şi în ţesutul miocardic este redusă în insuficienţa cardiacă.44-49 În plus, producţia de oxid nitric din microvasele cardiace de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal este redusă în comparaţie cu inimile normale.48 Luate împreună, expresia afectată poate

reprezenta un factor de afectare a celulelor endoteliale care contribuie la activitatea de sintază a NO. dilatarea dependenta de endoteliu la pacientii cu insuficienta cardiaca. Există dovezi bune că expresia genică a sintazei endoteliale de oxid nitric este reglată în sus de stresul de forfecare,43 crescând posibilitatea ca fluxul sanguin redus cronic în insuficienţa cardiacă cronică să poată fi implicat în dezvoltarea expresiei reduse a genei de oxid nitric sintazei.

Impactul citokinelor (vezi şi capitolul 11)

Concentraţiile plasmatice de citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală-a (TNF-a), sunt crescute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică47 şi pot reprezenta un alt mecanism care contribuie la afectarea vasodilataţiei dependente de endoteliu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică prin diminuarea disponibilităţii NO48. TNF-a afectează stabilitatea ARNm eNOS prin scurtarea timpului său de înjumătăţire.50 S-a demonstrat, de asemenea, că TNF-a creşte producţia de anioni superoxid în celulele musculare netede endoteliale şi vasculare, care scad timpul de înjumătăţire al oxidului de azot.51 Astfel, TNF-a poate inhiba durata de înjumătăţire a oxidului de azot dependent de endoteliu prin creşterea biodioxidului mediat de oxidul de azot prin creşterea biodioxidului mediat de oxidul de azot. distrugerea şi sinteza redusă a NO-sintazei, deşi datele derivate din studiile pe oameni sunt limitate. Este interesant de observat că concentraţiile plasmatice de TNF-a au fost strâns legate de răspunsurile fluxului sanguin din antebraţ la perfuziile intrabrahiale de acetilcolină.47 În plus, administrarea de etanercept, un receptor TNF recombinant care se leagă şi inactivează funcţional TNF-a, s-a dovedit că îmbunătăţeşte capacitatea vasodilatatoare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată, sugerând rolul important al insuficienţei cardiace afectate de TNF-a. vasoreactivitate în CHF.47a

Inactivarea oxidului nitric de către anionii superoxid

Un alt mecanism care pare să joace un rol în dezvoltarea disfuncţiei endoteliale în insuficienţa cardiacă cronică este un stres oxidant îmbunătăţit (adică, producţia de anioni superoxid) care poate inactiva rapid oxidul nitric şi tetrahidrobiopterina, un cofactor important al NO sintazei endoteliale. la rândul său,

**FIGURA 17-3 Biodisponibilitate redusă a NO în insuficienţa cardiacă. Restaurarea diametrului arterial prin infuzie intraarterială în doză mare de vitamina C (acută) sau 2 g de vitamina C (pe cale orală) indicând inactivarea NO de către radicali. Graficele cu bare reprezintă vasodilataţia mediată de NO a arterei radiale la controalele sănătoase (normali), la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (CHF) şi efectul placebo (CHF-placebo), perfuzia intraarterială de vitamina C (CHF-vitamina C acută) şi terapia orală cu vitamina C timp de 4 săptămâni (CHF vitamina C cronică) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. (Modificat din Hornig B, Arakawa N, Kohler C şi colab. Vitamina C îmbunătăţeşte funcţia endotelială a arterelor conducte la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation 1998;97:363-368.)**

ar contribui la o biodisponibilitate redusă a oxidului nitric şi la disfuncţia endotelială la aceşti pacienţi. Terapia antioxidantă cu acid ascorbic îmbunătăţeşte vasodilataţia mediată de endoteliu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică prin creşterea biodisponibilităţii oxidului nitric53 (Figura 17-3), susţinând rolul stresului oxidativ în insuficienţa cardiacă.

Mecanismele de bază care conduc la creşterea producţiei de radicali liberi de oxigen în insuficienţa cardiacă cronică includ, probabil, creşterea NAD(P)H oxidazei54a şi activarea xantinoxidazei.54b Există dovezi experimentale că starea redox a peretelui vascular este influenţată de angiotensină II şi TNF prin creşterea producţiei de anioni superoxid în celulele musculare netede vasculare, prin activarea NAD54/NADH şi creşterea acestora. activitatea vasculară a NAD(P)H oxidazei54a şi legarea crescută a xantinoxidazei de endoteliu la pacienţii cu ICC, care este legată de disfuncţia endotelială.54b Alte surse potenţiale de creştere a formării de radicali în insuficienţa cardiacă cronică pot include miocitele cardiace insuficienţe55,56 şi leucocite.57 În plus, există dovezi ale activităţii superoxidative precum dismutază, sunt reduse în interiorul peretelui arterial în insuficienţa cardiacă.54b

Rolul sistemului renină-angiotensină (vezi şi capitolul 9)

Un alt mecanism implicat în disfuncţia endotelială în insuficienţa cardiacă cronică ar putea fi o activitate crescută a enzimei de conversie a angiotensinei (ACE)58 în faţa unui sistem renină-angiotensină activat în insuficienţa cardiacă cronică. ACE este identic cu kininaza II şi degradează bradikinina. Prin urmare, creşterea activităţii ACE este asociată cu creşterea formării angiotensinei II şi cu o inactivare sporită a bradikininei endogene. Efectele nocive ale angiotensinei II asupra formării radicalilor au fost descrise mai sus. Consecinţa degradării crescute a bradikininei are ca rezultat o biodisponibilitate afectată a NO prin reducerea eliberării şi sintezei sale din endoteliu. În plus, bradikinina îşi exercită proprietăţile vasodilatatoare prin eliberarea endotelială a hiperpolarizării derivate din endoteliu.

factor59 şi prostaciclina.60 Numeroase studii experimentale au indicat că nivelurile din ţesutul bradikininei sunt modificate în insuficienţa cardiacă şi că inhibitorii ECA pot îmbunătăţi disponibilitatea bradikininei. Există, de asemenea, dovezi clinice că inhibarea ECA este asociată cu o creştere a concentraţiilor plasmatice de bradikinină.61 Mai mult decât atât, există o interacţiune specifică a inhibitorilor ECA cu receptorul bradikinină |I2.62 Interesant, receptorul p2 al bradikininei poate acţiona ca un receptor invers,63 care poate juca şi un rol în intervenţiile cu inhibitori ECA. Folosind un antagonist specific al receptorului bradikininei p2, recent am arătat la oameni că bradikinina este implicată în reglarea tonusului vascular in vivo.64 În plus, efectul benefic al inhibării ECA asupra vasodilataţiei dependente de endoteliu este mediat de bradikinină şi/sau un mecanism mediat de bradikinina p2-receptor după un mecanism acut de administrare167-4. Inhibarea

ECA pe termen lung îmbunătăţeşte funcţia endotelială şi biodisponibilitatea NO la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.66 De fapt, date recente ar sugera că bradikinina poate contribui la vasodilataţia asociată cu terapia cronică cu inhibitori ai ECA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă prin intermediul receptorului p1.67>67a.

Interesant este că, în timp ce antioxidantul acid ascorbic îmbunătăţeşte vasodilataţia dependentă de endoteliu înainte de a începe terapia cu inhibitori ai ECA, efectul benefic al acidului ascorbic a fost pierdut după terapia pe termen lung cu inhibitori ai ECA68 (Figura 17-5, A). Astfel, efectul benefic al inhibării cronice a ACE asupra funcţiei vasodilatatoare dependente de endoteliu poate implica, indirect, efecte antioxidante (adică, mediate de formarea redusă de anioni superoxid de către NADP/NADPH-oxidazele vasculare68) şi creşterea activităţii superoxid dismutazei extracelulare (EC-SOD), un sistem major antioxidant al enzimei arteriale şi superoxidazei umane degradante. De fapt, există dovezi că activitatea EC-SOD creşte substanţial după terapia pe termen lung cu un inhibitor ACE sau un antagonist al receptorului AT168 (vezi Figura 17-5, B), inclusiv o relaţie strânsă între creşterea activităţii EC-SOD şi creşterea disponibilităţii oxidului nitric. xantin oxidaza şi altele, dar şi degradarea anionilor superoxid de către sistemele enzimatice antioxidante (Figura 17-6).

Trebuie remarcat faptul că studiile de intervenţie sugerează, de asemenea, că funcţia endotelială a arterelor de rezistenţă periferică este afectată şi insuficienţa cardiacă cronică este modulată de sistemul renină-angiotensină: de exemplu, inhibitorii ECA afectează fluxul sanguin antebraţului, într-o materie dependentă de endoteliu, prin mediarea prostaglandinelor.69 Se pare că contribuţia

**FIGURA 17-4 Contribuţia bradikininei la efectul inhibării ACE asupra dilataţiei dependente de flux. Graficele cu bare reprezintă modificarea procentuală a diametrului arterei radiale în timpul vasodilataţiei arterei radiale, dependentă de flux, mediată de endoteliu, în controalele sănătoase, în condiţiile de control (control), după perfuzia intraarterială a antagonistului receptorului bradikininei ^ HOE 140 (HOE 140), după perfuzia cu ACE-quininaprilat şi coquininatrină de aprilie împreună cu HOE 140 (Quinaprilat + HOE 140)**

**FIGURA 17-5 A, Efectele antioxidante ale interferenţei farmacologice cu sistemul renină-angiotensină: graficele cu bare indică efectul perfuziei intraarteriale de vitamina C asupra vasodilataţiei arterei radiale, dependentă de flux, mediată de endoteliu, a pacienţilor cu boală coronariană înainte şi după 4 săptămâni de terapie cu ramitan (mg/mg) sau losard/prid. B, Efectul inhibiţiei ACE şi al antagonismului receptorilor AT1 asupra activităţii EC-SOD la pacienţii cu boală coronariană: graficele cu bare arată activitatea superoxid-dismutazei extracelulare (EC-SOD) înainte şi după 4 săptămâni de terapie cu ramipril (10 mg/zi) sau losartan (100 mg) la pacienţii cu boală coronariană.**

SOD j

NU-disponibilitate |

**FIGURA 17-6 Sistemul renină-angiotensină activat în insuficienţa cardiacă duce la o inactivare crescută a bradikininei, ducând la eliberarea afectată de NO de către celulele endoteliale. Deoarece superoxid dismutaza extracelulară (SOD) este reglată de NO, eliberarea afectată de NO de către bradikinină este asociată cu o activitate redusă a SOD. În plus, activarea sistemului renină-angiotensină are ca rezultat formarea crescută de radicali liberi de către oxidazele NADH/NADPH. Creşterea rezultată a radicalilor celulari duce la o inactivare sporită a NO. Astfel, activarea sistemului renină-angiotensină are ca rezultat o disponibilitate afectată de NO datorită atât producţiei reduse, cât şi inactivării crescute a NO.**

**284 prostaglandine este operativă numai la indivizi şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară, în timp ce un astfel de efect nu este observat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă.**

Studiile de intervenţie cu receptorul angiotensină-II de tip 1 (AT1-) şi antagoniştii aldosteronului au arătat că sistemul renină-angiotensină are un impact foarte complex asupra funcţiilor vasculare CH 17, inclusiv a endoteliului. La prima vedere, poate fi surprinzător că receptorul AT1 afectează funcţia endotelială. Cu toate acestea, atât studiile experimentale, cât şi cele clinice au arătat că blocarea receptorului AT1 este asociată cu o relaxare îmbunătăţită dependentă de endoteliu,04-70 sugerând un rol al receptorului AT1 în modularea mecanismelor dependente de endoteliu (adică, indirect prin prevenirea inactivării NO de către anionii superoxid). În acest sens, am demonstrat că efectul benefic pe termen lung al blocării receptorului AT1 asupra vasodilataţiei dependente de flux, mediată de endoteliu este blocat de inhibitorul NO-sintazei l-NMMA, sugerând că terapia cu un antagonist al receptorului AT1 creşte biodisponibilitatea NO. interventii. Pe baza datelor experimentale, este posibil ca blocarea acţiunilor angiotensinei II prin intermediul receptorului AT1 să reducă activitatea NADH-oxidazei şi formarea de anioni superoxid.71 Observaţiile experimentale în acest sens sunt susţinute de observaţia noastră că 4 săptămâni de terapie cu un antagonist al receptorului AT1 a crescut potenţialul antioxidant al peretelui vasului la pacienţii cu boală coronariană (EC-SO8). 17-5, B). În plus, datele experimentale sugerează că angiotensina II stimulează receptorul AT2 în timpul blocării receptorului AT172, ceea ce poate provoca eliberarea de NO mediată de bradikinină din celulele endoteliale72,73. a unei doze comparabile de inhibitor ECA.07

Studiul RALES a demonstrat recent că terapia cu spironolactonă pe lângă terapia standard, inclusiv diureticele şi inhibitorii ECA, îmbunătăţeşte prognosticul la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică.74 În acest sens, este interesant de observat că există dovezi că spironolactona îmbunătăţeşte vasodilataţia mediată de endoteliu la pacienţii cu insuficienţă

cardiacă cronică. Efectul benefic al spironolactonei a fost observat la pacienţi pe lângă terapia standard cu un inhibitor ECA şi diuretice într-un studiu prospectiv, controlat cu placebo. În plus, concentraţiile plasmatice de aldosteron la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică se corelează invers cu complianţa arterială,77 care este în parte legată de eliberarea endotelială de oxid nitric.78 Mai mult, aldosteronul poate creşte stresul oxidativ în peretele vascular, care, la rândul său, ar fi apoi atenuat de spironolactonă.

Astfel, există tot mai multe dovezi că sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate afecta funcţia endotelială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Blocarea acestei activări neuroumorale prin inhibarea receptorilor ACE, aldosteronului şi/sau AT1 poate contribui foarte bine la efectele benefice pe termen lung ale acestor agenţi asupra prognosticului la aceşti pacienţi. Este mai puţin clar în ce măsură blocarea sistemului renină-angiotensină afectează alte funcţii ale circulaţiei periferice, inclusiv structura vasculară a vaselor de rezistenţă periferice. Cu toate acestea, unele date experimentale susţin că cel puţin inhibitorii ECA sunt capabili să inverseze remodelarea vasculară a sistemului vascular în insuficienţa cardiacă,79-80 în concordanţă cu ideea că sistemul renină-angiotensină activat are un impact profund asupra funcţiei şi structurii vasculare în insuficienţa cardiacă.

Modificări ale transducţiei semnalului vascular în insuficienţa cardiacă

S-a sugerat că anomaliile în răspunsul la vasodilatator în studiile cu utilizarea acetilcolinei pot fi, parţial, explicate printr-un defect la nivelul receptorului muscarinic endotelial sau a căii sale de transducţie a semnalului. Majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă au boală cardiacă ischemică subiacentă şi factori de risc despre care se ştie că afectează negativ răspunsurile vasculare la acetilcolină.29,30,81 Cu toate acestea, un răspuns redus la acetilcolină a fost găsit la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică cu cardiomiopatie nonischemică şi fără factori de risc cardiovascular. efectul net al eliberării de substanţe vasodilatatoare din endoteliu şi contracţia directă a muşchilor netezi. În consecinţă, utilizarea unui vasodilatator pur dependent de endoteliu fără efecte asupra muşchiului neted vascular ar putea oferi o imagine mai clară a capacităţii vasodilatatoare endoteliale. Substanţa P este o peptidă care stimulează NO sintaza endotelială printr-un receptor endotelial diferit, de exemplu, receptorul de tahikinină83 şi nu are niciun efect direct asupra celulelor musculare netede vasculare. S-a demonstrat că substanţa P dilată arterele coronare epicardice şi microvasele coronare la oameni84 şi rezistenţa antebraţului şi arterele conducte.85 Acest efect vasodilatator poate fi atenuat semnificativ de inhibitorul NO-sintazei l-NMMA la subiecţii normali.80 Interesant, rezistenţa arterială indusă de acetilcolină a redus semnificativ la pacienţii cu insuficienţă arterială cronică vasodilatatoare. întrucât creşterea fluxului sanguin ca răspuns la substanţa P a fost păstrată şi nu a fost afectată în comparaţie cu martorii sănătoşi. În mod similar, perfuzia intracoronariană de acetilcolină a cauzat o creştere semnificativ mai mică a fluxului sanguin coronarian la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în comparaţie cu subiecţii de control, în timp ce substanţa P a dus la o creştere similară a fluxului sanguin coronarian în ambele grupuri.87 În plus, răspunsul vasodilatator epicardic la substanţa P a fost, de asemenea, similar în ambele grupuri.87 Astfel, este posibil ca o insuficienţă cardiacă cronică sau

anormală să fie asociată cu o insuficienţă cardiacă cronică sau anormală. mecanisme de cuplare postreceptor, care ar putea contribui la reducerea observată a răspunsului la acetilcolină. Cu toate acestea, s-a stabilit că dilatarea dependentă de endoteliu ca răspuns la debitul crescut, cel mai fiziologic test de relaxare dependentă de endoteliu, este afectată semnificativ în insuficienţa cardiacă cronică. Mai mult, vasodilataţia ca răspuns la stimularea receptorilor vasopresinei de tip II (V2)88 este dependentă de eliberarea endotelială de oxid nitric şi poate fi blocată de l-NMMA, dar nu de indometacină.89,90 Când agonistul receptorului V2 desmopresina a fost infuzat în artera brahială a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi a subiecţilor de control1, vasodilataţia a fost atenuată semnificativ la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi subiecţii de control1. inhibarea sintezei oxidului nitric de către l-NMMA a redus răspunsurile la desmopresină într-o măsură semnificativ mai mare la subiecţii de control în comparaţie cu pacienţii.91 În consecinţă, aceste date indică clar că afectarea vasodilataţiei dependente de endoteliu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică nu se limitează la un defect specific al receptorului muscarinici sau al căii de transducţie a semnalului.

Anomalii ale utilizării L-argininei în insuficienţa cardiacă cronică

L-arginina este aminoacidul din care NOsintaza endotelială sintetizează NO. Prin urmare, s-a presupus că un deficit de L-arginină contribuie la afectarea vasodilataţiei dependente de NO. Unele studii experimentale şi clinice sugerează că L-arginina are un efect benefic asupra funcţiei endoteliale periferice, fluxului sanguin şi chiar asupra capacităţii de efort. Cu toate acestea, L-arginina s-a îmbunătăţit mediat de endoteliu

vasodilataţie numai în unele, dar nu în toate, studiile efectuate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică.92-94 Efectul L-argininei poate să nu se limiteze la îmbunătăţirea relaxării dependente de endoteliu; de fapt, există unele dovezi că suplimentarea cu L-arginine inhibă aderenţa monocitelor şi agregarea trombocitelor.95-90 Cu toate acestea, efectul benefic potenţial al L-argininei este dificil de explicat, deoarece concentraţiile plasmatice de L-arginine sunt suficient de mari pentru o saturaţie maximă a NO sintazei endoteliale.97 Acest fenomen este numit paradox-argină. Există, totuşi, date experimentale98 şi clinice care sugerează că antagoniştii competitivi ai L-argininei endogeni, cum ar fi dimetil-L-arginina asimetrică (ADMA) inhibă sinteza NO din L-arginina, aşa cum s-a demonstrat în hipercolesterolemie şi insuficienţă cardiacă cronică99-100. şi capacitatea de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică.101 În acest sens, biodisponibilitatea NO poate fi determinată de raportul dintre L-arginina şi ADMA. ADMA este inactivată de DDAH, o enzimă care este sensibilă la redox.102 Stresul oxidativ contribuie la creşterea concentraţiilor plasmatice de ADMA, iar suplimentarea cu L-arginină poate dezvolta efecte antioxidante. În hipercolesterolemie, nivelurile intracelulare de ADMA sunt crescute şi disponibilitatea L-argininei este afectată, în ciuda concentraţiilor plasmatice normale de L-arginine.103 Cu toate acestea, se cunosc puţine lucruri despre expresia şi activitatea DAHH în insuficienţa cardiacă şi nici nu avem date despre nivelurile intracelulare de L-arginina şi ADMA în celulele endoteliale în această afecţiune. Cu toate acestea, nivelurile semnificativ crescute de ADMA arată o alterare profundă a sistemului L-arginina-NO în insuficienţa

cardiacă, care poate avea implicaţii suplimentare dincolo de mecanismele dependente de endoteliu (adică, impactul asupra biodisponibilităţii NO în muşchiul scheletic, care ar putea afecta contracţia musculară şi consumul de oxigen [vezi discuţia ulterioară]). În plus, activitatea arginazei sensibilă la stres oxidant poate explica o disponibilitate limitată a L-argininei.101a În cadrul clinic, suplimentarea cu doze mari de L-arginină (5 până la 20 g/zi) în timpul terapiei de lungă durată este necesară pentru a obţine un efect şi poate fi asociată cu modificarea gustului şi efecte secundare gastrointestinale. Astfel, suplimentarea cu L-arginina poate reprezenta o „dovada a principiului" mai degraba decat o optiune terapeutica practica.

Rolul activităţii fizice pentru funcţia endotelială în insuficienţa cardiacă cronică (vezi şi capitolul 57)

O consecinţă funcţională a unei funcţii endoteliale afectate este aceea că vasele îşi pierd capacitatea de a elibera NO ca răspuns la fluxul sanguin crescut, cum ar fi în timpul activităţii fizice104 (adică, afectarea vasodilataţiei dependente de flux, mediată de endoteliu). NO105-100 datorită reglării pozitive a expresiei genelor eNOS şi EC-SOD legate de stresul de forfecare îmbunătăţit.107 În conformitate cu aceste observaţii experimentale, antrenamentul fizic îmbunătăţeşte funcţia endotelială prin creşterea biodisponibilităţii NO (Figura 17-7). Efectul pozitiv al antrenamentului fizic pare să fie limitat la extremitatea expusă antrenamentului fizic. Efectul benefic al antrenamentului se pierde rapid în câteva săptămâni după încheierea antrenamentului.3 Aceste observaţii sugerează că funcţia endotelială este reglată local şi modulată de amploarea activităţii fizice zilnice. Aceste efecte benefice ale antrenamentului fizic au fost acum demonstrate de diferite grupuri în controale sănătoase,108 pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică,109,110 boală coronariană,111 hipercolesterolemie,112 şi hipertensiune arterială113 în rezistenţa periferică109,110 împreună cu arterele conducte3 şi în circulaţia coronariană. a eNOS, EC-SOD şi posibilă mobilizarea celulelor progenitoare endoteliale.111a Efectul antrenamentului fizic asupra EC-SOD pare să fie dependent de reglarea în sus a eNOS, deoarece activitatea EC-SOD este redusă la şoarecii knockout eNOS, dar poate fi crescută prin antrenamentul fizic asociat cu creşterea expresiei genei eNOS şi cu insuficienţă cardiacă/activitate cronică crescută la pacienţii cu insuficienţă cardiacă/ACE.114 arterioscleroza,58,115 conducând la creşterea formării angiotensinei II şi la creşterea inactivarii bradikininei endogene, ducând la scăderea nivelului de NO. În schimb, stresul pur crescut reduce expresia genei ACE şi are ca rezultat creşterea activităţii NO.110 Deoarece NO are efecte profunde asupra structurii şi remodelării vasculare, modificările induse de efort în fluxul sanguin pot afecta nivelurile de NO prin modificări ale activităţii ACE, cu modificări favorabile în structura vasculară. Deşi există unele dovezi experimentale că mecanismul este important în modelele animale de arterioscleroză (adică normalizarea structurii vasculare şi creşterea diametrului lumenului arterial interior)117, nu există date care să susţină acest mecanism în insuficienţa cardiacă experimentală sau clinică.

Anomalii ale răspunsului muscular neted vascular în insuficienţa cardiacă cronică

Dincolo de răspunsurile vasculare afectate dependente de endoteliu, este posibil ca răspunsurile mușchiului neted vascular subiacent la vasodilatatoare, cum ar fi oxidul nitric sau

Insuficienţă cardiacă

Disfuncţia endotelială
a afectat disponibilitatea NO

adenozina, este alterată în insuficienţa cardiacă cronică severă. Oxidul nitric stimulează guanilil ciclaza din celulele musculare netede vasculare, iar creşterea rezultată a cGMP duce la relaxare musculară, provocând vasodilataţie. Este de imaginat că o reacţie redusă a acestui sistem la stimularea cu oxid nitric ar putea contribui, de asemenea, la disfuncţia vasodilatatoare în insuficienţa cardiacă cronică. Un răspuns redus la nitroglicerină a fost observat pentru prima dată de Zelis şi colab.15 în studiul lor de referinţă al circulaţiei periferice în 1968. Unele studii mai recente nu au găsit diferenţe semnificative în răspunsurile vasculare la donatorii cu acţiune directă de oxid nitric sau vasodilatatoare independente de endoteliu; cu toate acestea, caracteristicile clinice ale acestor pacienţi au fost diferite (adică, mai puţin edematoase şi într-o stare mai compensată). Observaţiile iniţiale au fost confirmate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă (adică, nitroglicerina a dus la o creştere semnificativ mai mică a vitezei medii a fluxului sanguin al arterei superficiale după perfuzia intraarterială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică în comparaţie cu subiecţii de control). Prin urmare, o reacţie redusă a mușchiului neted vascular la vasodilataţia mediată sau nespecifică de cGMP dependentă de oxid nitric pare să reprezinte un factor care contribuie la insuficienţa cardiacă cronică severă.

Dincolo de capacitatea vasodilatatoare afectată în insuficienţa cardiacă, în insuficienţa cardiacă pot apărea sinteze şi eliberare îmbunătăţite de factor vasoconstrictiv vascular (adică, care provine din calea metabolică a ciclooxigenazei).59-118-119 În acest sens, pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică au prezentat un răspuns tocit la acetilcolină în comparaţie cu aceste experimente de control cu inhibarea ciclooxigenei. cu indometacin, răspunsurile vasodilatatoare la acetilcolină au fost neschimbate la subiecţii normali, dar au crescut semnificativ la pacienţi. În ciuda acestei îmbunătăţiri, răspunsul a fost încă

semnificativ atenuat în comparaţie cu subiecţii normali.34 În plus, perfuzia intraarterială de nitroprusiat de sodiu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică trataţi cu aspirină a dus la o vasodilataţie semnificativ mai mare în comparaţie cu pacienţii care nu au fost pretrataţi cu aspirină. circulaţia periferică a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică. Un astfel de efect poate reduce efectele vasodilatatoare atât ale oxidului de azot endogen eliberat de agoniştii endoteliali, cum ar fi acetilcolina, cât şi ale oxidului de azot exogen derivat din donatori de oxid de azot, cum ar fi nitroprusiatul de sodiu sau nitroglicerina.

Astfel, există dovezi abundente că insuficienţa cardiacă cronică este asociată cu funcţia vasodilatatoare dependentă de endoteliu a rezistenţei periferice şi arterelor conducte. Această vasodilataţie dependentă de endoteliu afectată este în mare măsură secundară unei biodisponibilitati reduse a oxidului nitric. Cu toate acestea, se pare că funcţia endotelială afectată în insuficienţa cardiacă cronică este multifactorială, incluzând expresia redusă a sintetazei oxid nitric endotelial, limitările substratului L-argininei, activarea sistemului renină-angiotensină şi stresul oxidant îmbunătăţit, reducând şi mai mult disponibilitatea oxidului nitric.

IMPLICAȚII FUNCȚIONALE PENTRU PACIENȚII CU CRONIC

INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

Deoarece funcţia vasodilatatoare endotelială este implicată în controlul perfuziei tisulare, se pune întrebarea dacă eliberarea afectată de oxid nitric indusă de efort contribuie la reducerea capacităţii de efort aerob şi la agravarea remodelării VS la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Mai mult, ar fi important de ştiut dacă îmbunătăţirea funcţiei endoteliale crește capacitatea de efort în insuficienţa cardiacă cronică.

Funcţia endotelială în insuficienţa cardiacă

**FIGURA 17-8 Rolul funcţiei endoteliale în insuficienţa cardiacă.**

Dacă da, endoteliul ar reprezenta o țintă terapeutică atractivă la acești pacienți (Figura 17-8).

Efectele benefice ale antrenamentului fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică sunt stabilite şi sunt asociate cu îmbunătăţirea funcţiei vasodilatatoare endoteliale. Au fost propuse mai multe mecanisme pentru a explica beneficiul clinic al antrenamentului fizic, inclusiv îmbunătăţirea funcţiei diastolice a ventriculului stâng, a echilibrului autonom şi a funcţiei ventilatorii şi/sau a muşchilor scheletici. În special, atrofia muşchilor scheletici, metabolismul afectat şi capacitatea oxidativă redusă a muşchilor scheletici par să contribuie la capacitatea redusă de efort în insuficienţa cardiacă cronică. Antrenamentul fizic îmbunătățește forţa de contracţie, metabolismul şi capacitatea oxidativă a muşchilor scheletici. Forţa de contracţie în muşchiul scheletic este modulată de oxidul de azot prin

activarea redusă de Ca2+ a filamentelor de actină, rezultând scăderea sensibilităţii miofibrilare la calciu.120 Fibrele musculare scheletice exprimă două izoforme ale sintetazei de oxid nitric: neuronală şi endotelială. În insuficienţa cardiacă cronică, s-a demonstrat că expresia sintetazei oxid nitric inductibil apare în muşchiul scheletic al pacienţilor.121 Prin urmare, disponibilitatea crescută a oxidului nitric în muşchiul scheletic poate reduce forţa contractilă la aceşti pacienţi. În plus, oxidul nitric endogen eliberat de endoteliul microvascular joacă un rol important în modularea respiraţiei celulare în muşchiul scheletic.122 Suprimarea consumului de oxigen tisular ca răspuns la bradikinină (care stimulează probabil eliberarea endotelială a oxidului nitric) este tocită în muşchiul scheletic cu insuficienţă cardiacă defectuoasă. modularea mediată de oxid a consumului tisular de oxigen în muşchiul scheletic după dezvoltarea insuficienţei cardiace. Este de conceput că biosinteza defectuoasă a oxidului nitric în muşchii scheletici poate fi îmbunătăţită prin antrenament fizic. În mod interesant, păstrarea funcţiei vasodilatatoare endoteliale prin antrenamentul fizic este asociată cu menţinerea hemodinamicii de repaus şi atenuarea manifestărilor clinice ale insuficienţei cardiace124, în concordanţă cu ideile că efectele benefice ale antrenamentului fizic sunt mediate parţial de mecanismele endoteliale.

Relaţia semnificativă dintre îmbunătăţirea funcţiei endoteliale şi capacitatea de efort susţine ideea că îmbunătăţirea funcţiei endoteliale contribuie la creşterea capacităţii de efort, mai ales că există dovezi experimentale care sugerează că fluxul sanguin la nivelul membrelor în timpul efortului este dependent de oxidul nitric. Există o fiziologie complexă pentru hiperemie, efort şi oxid nitric. Rolul oxidului de azot în creşterea indusă de efort a fluxului sanguin rămâne încă controversat, iar efectele inhibării sintezei de oxid nitric în acest sens sunt în cel mai bun caz modeste. Creşterile fluxului sanguin în timpul efortului sau în urma ocluziilor arteriale sunt mediate de mai mulţi mediatori şi este necesară blocarea mai multor sisteme pentru a atenua hiperemia reactivă. La indivizii normali, capacitatea vasodilatatoare de vârf poate fi crescută prin antrenament fizic, fără a influenţa activitatea bazală sau stimulată a sistemului vasodilatator al oxidului nitric,126 deşi antrenamentul fizic măreşte, fără îndoială, sinteza endotelială a oxidului nitric şi dilatarea dependentă de flux a arteriolelor muşchilor scheletici prin oxid nitric şi prostaglandine, o creştere a rezervei de oxid nitric şi a fluxului hiperactiv. observat atât la animale, cât şi la om. De fapt, pregătirea fizică la pacienţi a fost asociată cu creşteri ale fluxului sanguin al muşchilor scheletici în timpul exerciţiului, hiperemie reactivă şi consum maxim de oxigen, posibil prin îmbunătăţirea conducerii şi creşterii vasculare. Într-adevăr, un studiu recent a observat că răspunsurile vasodilatatoare crescute după ocluzia arterială şi stimulii dependenţi de endoteliu în urma antrenamentului fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică nu se corelează, sugerând că determinanţii fluxului sanguin hiperemic reactiv de vârf şi vasodilataţia dependentă de endoteliu nu sunt legaţi. fluxul sanguin al muşchilor scheletici prin afectarea distribuţiei fluxului sanguin în interiorul muşchilor scheletici. Interesant este că un studiu pilot recent a sugerat că antrenamentul intens la intervale aerobice este substanţial mai eficient în comparaţie cu exerciţiul moderat moderat în restabilirea vasodilataţiei dependente de endoteliu la pacienţii cu CHF109a; cu toate acestea, acest lucru trebuie confirmat într-un studiu mai amplu. Antrenamentul intens de exerciţii a fost asociat şi cu un efect benefic mai pronunţat asupra remodelării cardiace.109a

În insuficienţa cardiacă cronică, subperfuzia muşchilor scheletici apare predominant în muşchii care lucrează oxidativ.8 Inhibarea sintezei de oxid nitric de către esterul metilic al L-nitro-argininei (l-NAME) este cea mai eficientă în limitarea fluxului sanguin la muşchii care lucrează oxidativ, dar efectul inhibitor al l-NAME asupra fluxului sanguin în aceste fibre musculare pare a fi atenuat în fluxul sanguin cronic în insuficienţa cardiacă129. Muşchiul scheletic pare să apară în insuficienţa cardiacă cauzată de disfuncţia endotelială, posibil secundară decondiţionării cronice. Se poate specula că livrarea îmbunătăţită de oxigen cu antrenament fizic este legată parţial de inversarea relaxării afectate dependente de endoteliu în fibrele musculare oxidative. În acest sens, este de remarcat faptul că activitatea neuronale NO sintetazei poate fi supraregulată prin antrenament de anduranţă.

Oxidul nitric este, de asemenea, implicat în reglarea centrală a fluxului simpatic, crescând posibilitatea ca atât sinteza neuronală, cât şi cea endotelială de oxid nitric să contribuie la reglarea tonusului vasomotor.

Mai multe alte intervenţii care vizează endoteliul au fost studiate în insuficienţa cardiacă cronică. S-a demonstrat că inhibarea ECA îmbunătăţeşte vasodilataţia dependentă de endoteliu.69-131 În consecinţă, este de imaginat că efectele benefice asociate ale inhibitorilor ECA asupra fluxului sanguin indus de efort şi capacităţii de efort în insuficienţa cardiacă9 sunt, parţial, cauzate de vasodilataţia îmbunătăţită dependentă de endoteliu. Antioxidanţii precum vitamina C sunt eficienţi în restabilirea vasodilataţiei dependente de endoteliu53; cu toate acestea, potenţialul lor de îmbunătăţire a capacităţii de efort este limitat.132

În concluzie, disfuncţia endotelială poate juca un rol în redistribuirea fluxului sanguin în timpul efortului şi în mod negativ

o'

□

**5'**

**eu**

**n> tu**

**3 ?**

**c"**

afectează capacitatea de efort. Condiţii precum insuficienţa cardiacă cronică care reduc disponibilitatea oxidului nitric derivat din endoteliu afectează, de asemenea, răspunsul normal al fluxului sanguin indus de efort. Acest lucru, la rândul său, poate duce la diminuarea capacităţii de efort.

IMPLICAŢII PROGNOSTICE ALE DISFUNCŢIEI ENDOTELIALE

Acum există dovezi acumulate care sugerează că o vasodilataţie mediată de oxid nitric poate avea implicaţii prognostice la pacienţii cu ICC. Într-adevăr, afectarea vasodilataţiei dependente de endoteliu a fost asociată cu un risc crescut de spitalizare pentru insuficienţă cardiacă şi deces la pacienţii cu ICC (Figura 17-9).133-135. Astfel, într-un număr limitat de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică şi studii de vasomoţie mediată de endoteliu, a fost demonstrată o corelaţie între disfuncţia endotelială şi decesul cu diferite tehnici cardiovasculare, folosindu-se de diferite tehnici de evoluţie cardiovasculară. funcţia. Trebuie remarcat, totuşi, că numărul de evenimente cardiovasculare a fost destul de mic în toate aceste studii.

Datele experimentale, totuşi, sugerează că NO sintaza endotelială (şi, în consecinţă, funcţia endotelială) este importantă pentru rezultatul în infarctul miocardic. În acest sens, un studiu experimental recent a arătat că şoarecii lipsiţi de NO sintaza endotelială au o rată de supravieţuire substanţial redusă după un infarct miocardic.136 Mai mult, am observat că efectele benefice induse de statine asupra rezultatului după infarctul miocardic au fost dependente de NO sintaza endotelială, deoarece nu au fost observate la animalele cu deficit de eNOS37.

REFERINŢE

Francis, GS, Benedict, C., Johnstone, DE, şi colab. (1990). pentru anchetatorii SOLVD. Comparaţia activării neuro-endocrine la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă cu şi fără insuficienţă cardiacă congestivă. Circulaţie, 82, 1724-1729.

Cody, RJ, Atlas, SA, Laragh, JH, et al. (1986). Factorul natriuretic atrial la subiecţii normali şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: niveluri plasmatice şi răspunsuri renale, hormonale şi hemodinamice la perfuzia de peptide. J Clin Invest, 78, 1362-1374.

Hornig, B., Maier, V., & Drexler, H. (1996). Antrenamentul fizic îmbunătăţeşte funcţia endotelială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 93, 210-214.

Wilson, JR, Rayos, G., Yeoh, TK şi colab. (1995). Disocierea dintre consumul maxim de oxigen la efort şi disfuncţia hemodinamică la potenţialii candidaţi la transplant de inimă. J Am Coll Cardiol, 26, 429-435.

Chomsky, DB, Lang, CC, Rayos, GH şi colab. (1996). Hemodinamica testelor de efort. Un instrument valoros în selecţia candidaţilor la transplant cardiac. Circulation, 94, 3176-3183.

Wilson, JR, Martin, JL, Schwartz, D., şi colab. (1984). Intoleranţa la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: rolul fluxului nutritiv afectat la muşchiul scheletic. Circulation, 69, 1079-1087.

Zelis, R., Longhurst, J., Capone, RJ, şi colab. (1974). O comparaţie a fluxului sanguin regional şi a utilizării oxigenului în timpul exerciţiului dinamic al antebraţului la subiecţii normali şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 50, 137-143.

Drexler, H., Faude, F., Hoing, S., et al. (1987). Distribuţia fluxului sanguin în muşchiul scheletic în timpul efortului în prezenţa insuficienţei cardiace cronice: efectul milrinonei. Circulation, 76, 1344-1352.

Drexler, H., Banhardt, U., Meinertz, T., şi colab. (1989). Efecte contrastante periferice pe termen scurt şi pe termen lung ale inhibiţiei enzimei de conversie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Circulation, 79, 491-502.

Sullivan, MJ, Knight, JD, Higginbotham, MB, şi colab. (1989). Relaţia dintre hemodinamica centrală şi periferică în timpul efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 80, 769-781.

LeJemtel, TH, Maskin, CS, Lucido, D., et al. (1986). Eşecul creşterii fluxului sanguin maxim al membrelor ca răspuns la exerciţiul cu un picior faţă de exerciţiul cu două picioare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Circulation, 74, 245-251.

McMurray, JJ, Ray, SG, Abdulla, I., şi colab. (1992). Endotelina plasmatică în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 85, 1374-1379.

Giaid, A., Yanagisawa, M., Langleben, D., et al. (1993). Exprimarea endotelinei-1 în plămânii pacienţilor cu hipertensiune pulmonară. N Engl J Med, 328, 1732-1739.

Kiowski, W., Bertel, O., Sutsch, G., et al. (1995). Efectele vasodilatatoare ale antagonistului receptorului endotelinei-1 bosentan la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă. J Am Coll Cardiol, 25, 296A (rezumat).

Zelis, R., Mason, DT, & Braunwald, E. (1968). O comparaţie a efectelor stimulilor vasodilatatori asupra vaselor de rezistenţă periferice la subiecţii normali şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Clin Invest, 47, 960-970.

Wilson, JR, & Ferraro, N. (1985). Efectul sistemului renină-angiotensină asupra circulaţiei membrelor şi metabolismului în timpul efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 6, 556-563.

Jeserich, M., Pape, L., Just, H., et al. (1995). Efectul inhibiţiei ACE pe termen lung asupra funcţiei vasculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am J Cardiol, 76, 10791082.

Grupul de cercetare multicentric Captopril. (1983). Un studiu controlat cu placebo al captoprilului în insuficienţa cardiacă cronică refractară. J Am Coll Cardiol, 2, 755-763.

Geisterfer, AAT, Peach, MJ şi Owens, GK (1988). Angiotensina II induce hipertrofia şi nu hiperplazia celulelor musculare netede aortice de şobolan de cultură. Circ Res, 62, 749756.

Schieffer, B., Wollert, K., Berchthold, M., şi colab. (1995). Dezvoltarea şi prevenirea modificărilor structurale ale muşchilor scheletici după infarctul miocardic experimental. Am J Physiol, 269, H1507-H1513.

Sinoway, LI, Minotti, J., Musch, T., et al. (1987). Vasodilataţia metabolică îmbunătăţită secundară terapiei diuretice în insuficienţa cardiacă congestivă decompensată secundară bolii coronariene. Am J Cardiol, 60, 107-111.

Drexler, H., Riede, U., Munzel, T., şi colab. (1992). Alterări ale muşchiului scheletic în insuficienţa cardiacă cronică. Circulaţie, 85, 1751-1759.

Vane, JR, Anggard, EE şi Botting, RM (1990). Funcţiile de reglare ale endoteliului. N Engl J Med, 323, 27-36.

Drexler, H., & Lu, W. (1992). Disfuncţia endotelială a vaselor de rezistenţă posterioare în insuficienţa cardiacă experimentală. Am J Physiol, 262, H1640-H1645.

Joannides, R., Haefeli, WE, Linder, L., et al. (1995). Oxidul nitric este responsabil pentru dilatarea dependentă de flux a arterelor conducte periferice umane in vivo. Circulation, 91, 1314-1319.

Palmer, RMJ, Ferrige, AG, & Moncada, S. (1987). Oxidul nitric reprezintă activitatea biologică a factorului de relaxare derivat din endoteliu. Nature, 327, 524-526.

Palmer, RMJ, Ashton, DS şi Moncada, S. (1988). Celulele endoteliale vasculare sintetizează oxid nitric din L-arginina. Nature, 333, 664-666.

Nathan, C. (1992). Oxidul nitric ca produs secretor al celulelor de mamifere. FASEB J, 6, 3051-3064.

Linder, L., Kiowski, W., Buhler, FR, et al. (1990). Dovezi indirecte pentru eliberarea factorului de relaxare derivat din endoteliu în circulaţia antebraţului uman in vivo. Răspuns tocit în hipertensiunea esenţială. Tiraj, 81, 1762-1767.

Panza, JA, Casino, PR, Kilcoyne, CM, et al. (1993). Rolul oxidului nitric derivat din endoteliu în relaxarea vasculară anormală dependentă de endoteliu a pacienţilor cu hipertensiune arterială esenţială. Circulation, 87, 1468-1474.

Treasure, CB, Vita, JA, Cox, DA, et al. (1990). Dilatarea microvasculară coronariană dependentă de endoteliu este afectată în cardiomiopatia dilatativă. Circulation, 81, 772-779.

Katz, SD, Biasucci, L., Sabba, C., et al. (1992). Vasodilataţia mediată de endoteliu afectată în sistemul vascular periferic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 19, 918-925.

Kubo, SH, Rector, TS, Bank, AJ, et al. (1991). Vasodilataţia dependentă de endoteliu este atenuată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 84, 1589-1596.

Katz, SD, Schwarz, M., Yuen, J., şi colab. (1993). Vasodilataţia mediată de acetilcolină afectată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Rolul factorilor vasodilatatori şi vasoconstrictori derivaţi din endoteliu. Circulaţie, 88, 55-61.

Drexler, H., Hayoz, D., Munzel, T., şi colab. (1992). Funcţia endotelială în insuficienţa cardiacă congestivă cronică. Am J Cardiol, 69, 1596-1601.

Vallance, P., Collier, J., & Moncada, S. (1989). Efectele oxidului nitric derivat din endoteliu asupra tonusului arteriolar periferic la om. Lancet, 2, 997-1000.

Winlaw, DS, Smythe, GA, Keogh, AM şi colab. (1994). Creşterea producţiei de oxid nitric în insuficienţa cardiacă. Lancet, 344, 373-374.

Habib, F., Dutka, D., Crossman, D., et al. (1994). Producţia îmbunătăţită de oxid nitric bazal în insuficienţa cardiacă: un alt mecanism vasodilatator contrareglator eşuat? Lancet, 344, 371-373.

Hayoz, D., Drexler, H., Munzel, T., şi colab. (1993). Dilatarea arteriolară mediată de flux este anormală în insuficienţa cardiacă congestivă. Tiraj, 87(suppl. VII), VII-92-VII-96.

Ramsey, MW, & Jones, CJH (1994). Arterele mari sunt mai mult decât conducte pasive. Br Heart J, 72, 3-4.

Teerlink, JR, Clozel, M., Fischli, W., şi colab. (1993). Evoluţia temporală a disfuncţiei endoteliale într-un model de şobolan de insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 22, 615-620.

Rubanyi, G., Romero, CJ, & Vanhoutte, PM (1986). Eliberarea indusă de flux a factorului de relaxare derivat din endoteliu. Am J Physiol, 250, H1145-H1149.

Uematsu, M., Ohara, Y., Navas, JP, et al. (1995). Reglarea expresiei ARNm a oxidului nitric sintetazei celulelor endoteliale prin stres de forfecare. Am J Physiol, 269, C1371-C1378.

Smith, CJ, Sun, D., Hoegler, C., şi colab. (1996). Expresia genetică redusă a NO sintazei endoteliale vasculare şi a ciclooxigenazei-1 în insuficienţa cardiacă. Circ Res, 78, 58-64.

Drexler, H., Kastner, A., Strobel, A., şi colab. (1998). Expresia, activitatea şi semnificaţia funcţională a sintetazei de oxid nitric inductibil în inima umană defectuoasă. J Am Coll Cardiol, 32, 955-963.

Kichuk, MR, Seyedi, N., Zhang, X., şi colab. (1996). Reglarea producţiei de oxid nitric în microvasele coronare umane şi contribuţia formării locale de kinin. Tiraj, 94, 44-51.

Katz, SD, Ramanath, R., Berman, JW, şi colab. (1994). Corelaţia fiziopatologică a factorului de necroză tumorală seric crescută la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Relaţie cu vasodilataţia dependentă de oxid nitric în circulaţia antebraţului. Tiraj, 90, 12-16.

47a. Fichtlscherer, S., Rossig, L., Breuer, S., şi colab. (2001). Antagonismul factorului de necroză tumorală cu etanercept îmbunătăţeşte vasoreactivitatea endotelială sistemică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Circulation, 104, 3023-3025.

47b. Landmesser, U., Dikalov, S., Price, SR, et al. (2003). Oxidarea tetrahidrobiopterinei duce la decuplarea oxidului nitric sintazei celulelor endoteliale în hipertensiune arterială. J Clin Invest, 111(8), 1201-1209.

47c. Moens, AL, Takimoto, E., Tocchetti, CG, et al. (2008). Inversarea hipertrofiei cardiace şi a fibrozei de la suprasolicitarea presiunii de către tetrahidrobiopterina: eficacitatea recuplării oxidului nitric sintetazei ca strategie terapeutică. Circulation, 117(20), 2626-2636.

Aoki, N., Siegfried, M., & Lefer, AM (1989). Efectul anti-EDRF al factorului de necroză tumorală în arterele carotide izolate, perfuzate de pisică. Am J Physiol, 256 (suppl. II), H1509-H1512.

Yoshimuzi, M., Perella, MA, Burnett, JC, et al. (1993). Factorul de necroză tumorală în jos reglează un ARNm endotelial de oxid nitric sintază prin scurtarea timpului de înjumătăţire al acestuia. Circ Res, 73, 205-209.

Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., şi colab. (1990). Niveluri de circulaţie crescute ale factorului de necroză tumorală în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 323, 236-241.

Matsabura, T., & Ziff, M. (1986). Eliberare crescută de anioni superoxid din celulele endoteliale umane ca răspuns la citokine. J Immunol, 137, 3295-3298.

Belch, JJF, Bridges, AB, Scott, N. şi colab. (1991). Radicali liberi de oxigen şi insuficienţă cardiacă congestivă. Br Heart J, 65, 245-248.

Hornig, B., Arakawa, N., Kohler, C., şi colab. (1998). Vitamina C îmbunătăţeşte funcţia endotelială a arterelor conducte la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 97, 363-368.

Griendling, KK, Minieri, CA, Ollerenshaw, JD, et al. (1994). Angiotensina II stimulează activitatea NADH şi NADPH oxidază în celulele musculare netede vasculare cultivate. Circ Res, 74, 1141-1148.

54a. Dworakowski, R., Walker, S., Momin, A., et al. (2008). Reducerea superoxidului derivat din nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat oxidază şi disfuncţie endotelială vasculară în insuficienţa cardiacă umană. J Am Coll Cardiol, 51(14), 1349-1356.

54b. Landmesser, U., Spiekermann, S., Dikalov, S., et al. (2002). Stresul oxidativ vascular şi disfuncţia endotelială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: rolul xantinooxidazei şi al superoxid dismutazei extracelulare. Circulation, 106(24), 3073-3078.

Mohazzab, HKM, Zhang, X., Kichuk, MR şi colab. (1995). Locurile potenţiale şi modificări ale producţiei de anioni superoxid în miocitele cardiace umane explantate în defecţiune şi fără eşec. Tiraj, 92(suppl. I), 32 (rezumat).

Sole, M., Schimmer, J., Golstein, D., şi colab. (1995). Stresul oxidativ contribuie la decompensarea inimii defectuoase. Tiraj, 92(suppl. I), 31 (rezumat).

Prasad, K., Kalra, J., & Bharadwaj, B. (1987). Activitate fagocitară în sângele câinilor cu insuficienţă cardiacă cronică. Clin Invest Med, 10, 1354-1357.

Studer, R., Reinecke, H., Muller, B., şi colab. (1994). Expresie crescută a genei enzimei de conversie a angiotensinei I în inima umană defectuoasă. J Clin Invest, 94, 301-310.

Mombouli, JV, Illiano, S., Nagao, T., et al. (1992). Potenţarea relaxărilor dependente de endoteliu la bradikinină de către inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I în arterele coronare canine implică atât factori de relaxare, cât şi factori hiperpolarizanţi derivaţi de endoteliu. Circ Res, 71, 137-144.

Barrow, SE, Dollerey, CT, Heavey, DJ şi colab. (1986). Efectul peptidelor vasoactive asupra sintezei prostaciclinei la om. Br J Pharmacol, 87, 243-247.

Pellacani, A., Brunner, HR, & Nussberger, J. (1994). Kininele plasmatice cresc după inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei la subiecţii umani. Clin Sci, 87, 567-574.

Benzing, T., Fleming, I., Blaukat, A., et al. (1999). Ramiprilatul inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei interferează cu sechestrarea receptorului de kinină B2 în membrana plasmatică a celulelor endoteliale native. Tiraj, 99, 2034-2040.

Leeb-Lundberg, LM, Mathis, SA şi Herzig, MCS (1994). Antagoniştii bradikininei care stabilizează o stare decuplată a proteinei G a receptorului B2 acţionează ca agonişti inversi în celulele miometriale de şobolan. J Biol Chem, 269, 25970-25973.

Groves, P., Kurz, S., Just, H., et al. (1995). Rolul bradikininei endogene în controlul vasomotor al arterei coronare umane. Circulation, 92, 3424-3430.

Hornig, B., Kohler, C., & Drexler, H. (1997). Rolul bradikininei în mediarea efectelor vasculare ale inhibitorilor ECA la om. Circulation, 95, 1115-1118.

Varin, R., şi colab. (2000). Îmbunătăţirea funcţiei endoteliale prin inhibarea cronică a enzimei de conversie a angiotensinei în insuficienţa cardiacă. Circulation, 102, 351-356.

Davie, AP, Dargie, HJ şi McMurray, JJV (1999). Rolul bradikininei în efectele vasodilatatoare ale losartanului şi enalaprilului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Tiraj, 100, 268-273.

67a. Witherow, FN, Helmy, A., Webb, DJ şi colab. (2001). Bradikinina contribuie la efectele vasodilatatoare ale inhibiţiei cronice a enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 104, 2177-2181.

Hornig, B., Landmesser, U., Kohler, C., et al. (2001). Efectul comparativ al inhibării ECA şi al antagonismului receptorilor angiotensinei II de tip 1 asupra biodisponibilităţii oxidului nitric la pacienţii cu boală coronariană. Rolul superoxid dismutazei. Circulation, 103, 799-805.

Hirsch, H., Bijou, R., Yuen, J., et al. (1993). Vasodilataţia indusă de enalapril este atenuată de indometacin în insuficienţa cardiacă congestivă şi complet eliminată la subiecţii normali. Tiraj, 88, I293.

Prasad, A., Tupas-Habib, T., Schenke, WH, et al. (2000). Antagonismul acut şi cronic al receptorilor de angiotensină-1 inversează disfuncţia endotelială în ateroscleroză. Circulation, 101, 2349.

Warnholtz, A., Nickenig, G., Schulz, E., şi colab. (1999). Creşterea producţiei de superoxid mediată de NADH-oxidază în stadiile incipiente ale aterosclerozei: dovezi pentru implicarea sistemului renină-angiotensină. Tiraj, 99, 2027-2033.

Tsutsumi, Y., Matsubara, H., Masaki, H., et al. (1999). Supraexprimarea receptorului angiotensinei I de tip 2 activează sistemul vascular kinină şi provoacă vasodilataţie. J Clin Invest, 104, 925-935.

Gohlke, P., Pees, C., & Unger, T. (1998). Stimularea receptorului AT2 creşte cGMP ciclic aortic în SHRSP printr-un mecanism dependent de kinină. Hipertensiune arterială, 31, 349-355.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. N Engl J Med, 341, 709-717.

Farquharson, CAJ şi Struthers, AD (2000). Spironolactona creşte bioactivitatea oxidului nitric, îmbunătăţeşte disfuncţia vasodilatatorului endotelial şi suprimă conversia vasculară angiotensină I/angiotensină II la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulaţie, 101, 594-597.

Ikeda, U., Kanbe, T., Nakayama, I., et al. (1995). Aldosteronul inhibă sinteza de oxid nitric în celulele musculare netede vasculare de şobolan induse de interleukina-1B. Eur J Pharmacol, 290, 69-73.

Duprez, DA, DeBuyerze, ML, Rietzschel, ER, et al. (1998). Relaţia inversă între aldosteron şi complianţa arterelor mari la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cronic. Eur Heart J, 19, 1371-1376.

Ramsey, MW, Goodfellow, J., Jones, CJH, şi colab. (1995). Controlul endotelial al distensibilităţii arteriale este afectat în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 92, 3212-3219.

Schieffer, B., Wollert, KC, Berchthold, M., şi colab. (1995). Dezvoltarea şi prevenirea modificărilor structurale ale muşchilor scheletici după infarctul miocardic experimental. Am J Physiol, 269, H1507-H1513.

Mulder, P., şi colab. (1996). Structura arterei periferice şi funcţia endotelială în insuficienţa cardiacă: efectul inhibării ECA. Am J Physiol, 271, H469-H477.

Creager, MA, Cooke, JP, Mendelsohn, ME şi colab. (1990). Vasodilataţia afectată a vaselor de rezistenţă antebraţului la oamenii hipercolesterolemici. J Clin Invest, 86, 228-234.

Nakamura, M., Yoshida, H., Arakawa, N., et al. (1996). Vasodilataţia dependentă de endoteliu nu este afectată selectiv la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică secundară bolii valvulare cardiace şi bolilor cardiace congenitale. Eur Heart J, 17, 1875-1881.

Saito, R., Nonaka, S., Konishi, H., et al. (1991). Proprietăţi farmacologice ale subtipului receptorului de tahikinină în celula endotelială şi vasodilataţie. Ann N YAcad Sci, 632, 457-459.

Crossman, DC, Larkin, SW, Fuller, RW şi colab. (1989). Substanţa P dilată arterele coronare epicardice şi creşte fluxul sanguin coronarian la om. Circulation, 80, 475-484.

McEvan, JR, Benjamin, N., Larkin, S., et al. (1988). Vasodilataţia cu peptida legată de gena calcitoninei şi prin substanţa P: o comparaţie a efectelor acestora asupra rezistenţei şi capacităţii vaselor antebraţelor umane. Circulation, 77, 1072-1080.

Panza, JA, Casino, PR, Kilcoyne, CM, et al. (1994). Vasodilataţia dependentă de endoteliu afectată la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială: dovezi că anomalia nu este la nivelul receptorului muscarinici. J Am Coll Cardiol, 23, 1610-1616.

Holdright, DR, Clarke, D., Fox, K. şi colab. (1994). Efectele substanţei intracoronare P şi acetilcolinei asupra fluxului sanguin coronarian la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată idiopatică. Eur Heart J, 15, 1537-1544.

Hirsch, AT, Dzau, VJ, Majzoub, JA, et al. (1989). Vasodilataţia antebraţului mediată de vasopresină la oameni normali. Dovezi pentru un receptor vascular de vasopresină V2. J Clin Invest, 84, 418-426.

Liard, JF (1994). l-NAME antagonizează vasodilataţia indusă de vasopresină V2 la câini. Am J Physiol, 266, H99-H106.

Tagawa, T., Imaizumi, T., Shiramoto, M., et al. (1995). Vasodilataţia mediată de receptorul V2 la oameni sănătoşi. J Cardiovasc Pharmacol, 25, 387-392.

Rector, TS, Bank, AJ, Tschumperlin, LK, et al. (1996). Vasodilataţia antebraţului indusă de desmopresina anormală la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: dependenţă de activitatea oxidului nitric sintazei. Clin Pharmacol Ther, 60, 667-674.

Hirooka, Y., Egashira, K., Imaizumi, T., et al. (1994). Efectele L-argininei asupra vasodilataţiei ischemice şi induse de acetilcolină a antebraţului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 90, 658-668.

Rector, TS, Bank, AJ, Mullen, KA, et al. (1996). Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al L-argininei orale suplimentare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 93, 2135-2141.

Chin-Dusting, JPH, Kaye, DM, Lefkovits, J., et al. (1996). Suplimentarea alimentară cu L-arginină nu reuşeşte să restabilească funcţia endotelială în arterele de rezistenţă antebraţului pacienţilor cu insuficienţă cardiacă severă. J Am Coll Cardiol, 27, 1207-1213.

Adams, MR, Forsyth, C., Jessup, W., et al. (1995). L-arginina orală inhibă agregarea trombocitelor, dar nu sporeşte dilatarea dependentă de endoteliu la bărbaţii tineri sănătoşi. J Am Coll Cardiol, 26, 1054-1061.

Wolf, A., Zalpour, C., Thielmeier, G., et al. (1997). Suplimentarea alimentară cu L-arginină normalizează agregarea trombocitelor la oamenii hipercolesterolemici. J Am Coll Cardiol, 29, 479-485.

Harrison, DG (1997). Mecanisme celulare şi moleculare ale disfuncţiei celulelor endoteliale. J Clin Invest, 100, 2153-2157.

Bode-Boger, SM, Boger, RH, Kienke, S., et al. (1996). Raportul crescut de L-arginina/dimetilarginină contribuie la creşterea producţiei sistemice de NO de către L-arginina alimentară la iepurii hipercolesterolemici. Biochem Biophys Res Commun, 219, 598-603.

Boger, RH, Bode-Boger, SM, Szuba, A., et al. (1998). Dimetilarginina asimetrică (ADMA): un nou factor de risc pentru disfuncţia endotelială. Tiraj, 98, 1842-1847.

Feng, Q., Lu, X., Fortin, AJ, şi colab. (1998). Creşterea unui inhibitor endogen al sintezei de oxid nitric în insuficienţa cardiacă congestivă experimentală. Cardiovasc Res, 37, 667-675.

Hornig, B., Arakawa, N., Boeger, R., et al. (1998). Nivelurile plasmatice ale ADMA sunt crescute şi invers legate de vasodilataţia mediată de endoteliu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică; un nou predictor al funcţiei endoteliale. Circulaţie, 17, I-318.

101a. Steppan, J., Ryoo, S., Schuleri, KH, et al. (2006). Arginaza modulează contractilitatea miocardică printr-un mecanism dependent de oxid nitric sintaza 1. Proc Natl Acad Sci USA, 103(12), 4759-4764.

Mac Allister, RJ (1996). Reglarea sintezei de oxid nitric de către dimetilarginina dimetilaminohidrolază. Br J Pharmacol, 119, 1533-1540.

Ito, A., Tsao, PS, Adimoolam, S., et al. (1999). Mecanism nou pentru disfuncţia endotelială: dereglarea dimetilargininei dimetilaminohidrolazei. Circulation, 99, 3092-3095.

Drexler, H., Zeiher, AM, Wollschlager, H., şi colab. (1989). Vasodilataţia arterei coronare dependentă de flux la om. Circulation, 80, 466-474.

Miller, VM şi Vanhoutte, PM (1988). Eliberarea sporită a factorului (factorilor) derivaţi din endoteliu prin creşterea cronică a fluxului sanguin. Am J Physiol, 2455, H446-H451.

Miller, VM, & Burnett, JC, Jr. (1992). Modularea NO şi a endotelinei prin creşteri cronice ale fluxului sanguin în arterele femurale canine. Am J Physiol, 261, H103-H108.

Nishida, K., Harrison, DG, Navas, JP, şi colab. (1992). Clonarea moleculară şi caracterizarea sintetazei consecutive de oxid nitric de celule endoteliale bovine. J Clin Invest, 90, 2092-2096.

Jungersten, L., Ambring, A., Wall, B., et al. (1997). Atât starea fizică, cât şi exerciţiile acute reglează formarea de oxid nitric la oamenii sănătoşi. J Appl Physiol, 82, 760764.

Katz, SD, Yuen, J., Bijou, R., şi colab. (1997). Antrenamentul îmbunătăţeşte vasodilataţia dependentă de endoteliu în vasele de rezistenţă ale pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică. J Appl Physiol, 82, 1488-1492.

109a. Tjonna, AE, Lee, SJ, Rognmo 0, et al. (2008). Antrenamentul pe intervale aerobice versus exerciţiu moderat moderat ca tratament pentru sindromul metabolic: un studiu pilot. Circulation, 118(4), 346-354.

Hambrecht, R., Fiehn, E., Weigl, C., şi colab. (1998). Exerciţiul fizic regulat corectează disfuncţia endotelială şi îmbunătăţeşte capacitatea de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 98, 2709-2715.

Hambrecht, R., Wolf, A., Gielen, S., et al. (2000). Efectul exerciţiului asupra funcţiei endoteliale coronariene la pacienţii cu boală coronariană. N Engl J Med, 342, 454-460.

111a. Sandri, M., Adams, V., Gielen, S., Linke, A., et al. (2005). Efectele exerciţiului şi ischemiei asupra mobilizării şi activării funcţionale a celulelor progenitoare derivate din sânge la pacienţii cu sindroame ischemice: rezultatele a 3 studii randomizate. Circulation, 111(25), 3391-3399.

Lewis, TV, Dart, AM, Chin-Dusting, JP şi colab. (1999). Antrenamentul fizic creşte producţia bazală de oxid nitric de la antebraţul pacienţilor hipercolesterolemici. Artioscler Thromb Vasc Biol, 19, 2782-2787.

Higashi, Y., Sasdaki, S., Kurisu, S., et al. (1999). Exerciţiul aerobic regulat măreşte relaxarea vasculară dependentă de endoteliu la subiecţii normotensivi, precum şi la subiecţii hipertensivi: rolul oxidului nitric derivat din endoteliu. Tiraj, 100, 1194-1202.

Fukai, T., Siegried, MR, Ushio-Fukai, M., et al. (2000). Reglarea superoxid-dismutazei extracelulare de către oxidul nitric în muşchiul neted vascular. J Clin Invest, 105, 1631-1639.

Diet, F., Pratt, RE, Berry, GJ şi colab. (1996). Acumulare crescută de ACE tisular în boala coronariană aterosclerotică umană. Circulation, 94, 2756-2767.

Rieder, MJ, Carmona, R., Krieger, JE, et al. (1997). Suprimarea expresiei enzimei de conversie a angiotensinei prin stres de forfecare. Circ Res, 80, 312-319.

Kramsch, DM, Aspen, AJ, et al. (1981). Reducerea aterosclerozei coronariene prin exerciţii de condiţionare moderată la maimuţe cu dietă aterogenă. N Engl J Med, 305, 1483-1489.

Katusic, ZS, Shepherd, JT şi Vanhoutte, PM (1988). Contracţii dependente de endoteliu la ionoforul de calciu A23187, acidul arahidonic şi acetilcolină în arterele bazilare canine. Stroke, 19, 476-479.

Kaiser, L., Spickard, RC şi Olivier, NB (1989). Insuficienţa cardiacă deprimă răspunsurile dependente de endoteliu în artera femurală canină. Am J Physiol, 256, H962-H967.

Andrade, FH, Reid, MB, Allen, DG şi colab. (1998). Efectul oxidului nitric asupra fibrelor musculare scheletice unice de la şoarece. J Physiol, 509, 577-586.

Riede, ONU, Forstermann, U., Drexler, H., et al. (1998). Sintaza de oxid nitric inductibil în muşchiul scheletic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 32, 964-969.

Shen, W., Hintze, TH, & Wollin, MS (1995). Oxidul nitric: un mecanism important de semnalizare între endoteliul vascular şi celulele parenchimatoase în reglarea consumului de oxigen. Circulation, 92, 1086-1095.

Shen, W., Wollin, MS şi Hintze, TH (1997). Modularea defectuoasă a respiraţiei celulare mediată de oxid nitric endogen în muşchiul scheletic canin după dezvoltarea insuficienţei cardiace. J Heart Lung Transplant, 16, 1026-1034.

Wang, J., Yi, GH, Knecht, M., şi colab. (1997). Antrenamentul fizic modifică patogeneza insuficienţei cardiace induse de stimulare prin mecanisme mediate de endoteliu la câinii treji. Circulation, 96, 2683-2692.

Maxwell, AJ, Schauble, E., Bernstein, D., şi colab. (1998). Fluxul sanguin la nivelul membrelor în timpul exerciţiului este dependent de oxidul nitric. Circulation, 98, 369-374.

Green, DJ, Fowler, DT, O'Driscoll, JG şi colab. (1996). Activitatea oxidului nitric derivat din endoteliu în vasele antebraţului jucătorilor de tenis. J Appl Physiol, 81, 943-948.

Koller, A., Huang, A., Sun, D., şi colab. (1995). Antrenamentul fizic creşte dilatarea dependentă de flux în arteriolele musculare scheletice de şobolan. Rolul oxidului nitric endotelial şi al prostaglandinelor. Circ Res, 76, 544-550.

Demopoulos, L., Testa, M., Zulio, M., et al. (1996). Antrenamentul fizic de nivel scăzut îmbunătăţeşte consumul maxim de oxigen la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, în ciuda blocării beta adrenergice pe termen lung, prin îmbunătăţirea conductanţei vasculare şi a creşterii. J Am Coll Cardiol, 27, 754-751.

Hirai, T., Zelis, R., & Musch, TI (1995). Efectele inhibiţiei oxidului nitric sintetazei asupra răspunsului fluxului sanguin muscular la exerciţii fizice la şobolanii cu insuficienţă cardiacă. Cardiovasc Res, 30, 469-476.

Balon, TW şi Nadler, JL (1994). Eliberarea de oxid nitric este prezentă din preparatele de muşchi scheletici incubaţi. J Appl Physiol, 77, 2519-2521.

Hornig, B., Arakawa, N., Haussmann, D., et al. (1998). Efecte diferenţiate ale quinaprilatului şi enalaprilatului asupra funcţiei endoteliale a arterelor conducte la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 98, 2842-2848.

Nightingale, AK, Crilley, JG, Pegge, NC şi colab. (2007). Terapia orală cronică cu acid ascorbic agravează metabolismul muşchilor scheletici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 9, 287-291.

Fischer, D., Rossa, S., Landmesser, U., et al. (2005). Disfuncţia endotelială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică este asociată independent cu incidenţa crescută a spitalizării, transplantului cardiac sau decesului. Eur Heart J, 26(1), 65-69.

Heitzer, T., Baldus, S., von Kodolitsch, Y., et al. (2005). Disfuncţia endotelială sistemică ca un predictor precoce al rezultatului advers în insuficienţa cardiacă. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 25(6), 1174-1179.

Katz, SD, Hryniewicz, K., Hriljac, I., şi colab. (2005). Disfuncţia endotelială vasculară şi riscul de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 111(3), 310-314.

Scherrer-Crosbie, M., şi colab. (2001). Sintaza de oxid nitric endotelial limitează remodelarea ventriculului stâng după infarctul miocardic la şoareci. Circulation, 104, 1286-1291.

Landmesser, U., Engberding, N., Bahlmann, FH, et al. (2004). Îmbunătăţirea indusă de statine a mobilizării celulelor progenitoare endoteliale, a neovascularizării miocardice, a funcţiei ventriculare stângi şi a supravieţuirii după infarctul miocardic experimental necesită sintaza endotelială de oxid nitric. Circulation, 110(14), 1933-1999.

CAPITOLUL 18

Alterări ale funcţiei renale în inimă

Rinichiul este organul major responsabil pentru excreţia deşeurilor şi a toxinelor şi joacă, de asemenea, un rol crucial în controlul homeostaziei fluidelor, electroliţilor şi acido-bazice. În plus, este sursa de renină şi eritropoietina şi este implicată în formarea vitaminei D. În consecinţă, insuficienţa renală poate afecta funcţia organismului în moduri fundamentale prin modificarea mediului intern. În timp ce inima pare a fi principalul vinovat al insuficienţei „cardice", rolul rinichiului care contribuie şi modifică boala a fost recent evidenţiat. Disfuncţia renală se poate datora atât insuficienţei hemodinamice, cât şi bolii renale intrinseci preexistente, care pot afecta negativ funcţia cardiacă şi pot contribui la patogeneza bolilor cardiovasculare. Important, scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG), de obicei estimată cu ecuaţii bazate pe creatinina, a apărut ca un predictor independent

puternic al rezultatelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (Figura 18-1). o limitare importantă a dozării medicamentelor vasodilatatoare care sunt utilizate în mod obişnuit pentru tratamentul insuficienţei cardiace congestive (ICC).

Aici vom trece în revistă fiziologia şi patofiziologia de bază a rinichilor în insuficienţa cardiacă, vom discuta despre conceptul emergent al „sindromului cardiorenal" şi, în cele din urmă, ne vom concentra asupra strategiilor terapeutice noi care îmbunătăţesc căile bazate pe al doilea mesager ciclic de guanozin monofosfat (cGMP).

REGLAREA RENALĂ A SĂRII ŞI A APEI

Rinichii controlează volumul intravascular prin reglarea excreţiei de sare şi apă şi primesc aproximativ 25% din debitul cardiac. Un rinichi poate fi împărţit anatomic şi fiziologic în cortex, medulă externă şi medulară interioară. Nefronul renal unic (Figura 18-2), unul dintre câteva sute de mii care alcătuiesc un rinichi, este unitatea funcţională de bază a rinichiului şi include glomerulul, care filtrează sângele, care furnizează ultrafiltratul plasmatic impermeabil în globulul renal normal. şi numai în stările de boală devine permeabilă la molecule precum albumina, care atunci când se pierde în urină afectează capacitatea de reglare a volumului intravascular prin reduceri ale presiunii oncotice plasmatice. Pierderea presiunii oncotice plasmatice favorizează formarea edemului, aşa cum se întâmplă în stările de boală precum sindromul nefrotic şi a fost raportată în ICC severă cu creşteri ale presiunii venoase renale. Într-adevăr, prevalenţa ridicată a ICC în boala cronică de rinichi poate fi parţial mediată de permeabilitatea glomerulară crescută cu microalbuminurie, cea din urmă fiind o semnătură solidă a riscului cardiovascular crescut.9

Funcţia glomerulară este reglată şi de presiunea hidrostatică glomerulară, care este controlată de tensiunea arterială şi rezistenţele vasculare segmentare la nivelul vaselor preglomerulare şi postglomerulare (adică arteriolele aferente şi eferente). Presiunea de perfuzie renală poate fi redusă prin hipotensiune arterială sistemică ca în IC sau prin boala renovasculară (adică stenoza arterei renale).

simt modificări ale concentraţiei intratubulare de sodiu, care depinde de RFG şi reabsorbţia proximală. Livrarea crescută de sodiu în macula densa şi în aparatul juxtaglomerular scade secreţia de renină, în timp ce scăderea eliberării de sodiu ca urmare a scăderii RFG sau a reabsorbţiei proximale crescute, aşa cum ar apărea în ICC, creşte eliberarea de renină.

**FIGURA 18-1 Relaţia proporţională dintre rata de filtrare glomerulară calculată (folosind ecuaţia Cockcroft-Gault) cu mortalitatea în analiza de supravieţuire ajustată de Cox. Pacienţii au avut insuficienţă cardiacă (New York Heart Association clasa III sau IV, fracţiunea de ejecţie a ventriculului stâng <35%) şi au fost înscrişi în studiul randomizat al doilea perspectivă al ibopaminei privind mortalitatea şi eficacitatea (PRIME-II), care a investigat ibopamina, agonistul dopaminergic oral. (Cu**

**permisiunea lui Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Funcţia renală, activarea neurohormonală şi supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation 2000;102(2):203-210.1)**

şi activează cascada renină-angiotensină-aldosteron (RAAS).17 Ansa de Henle este deci un segment important al nefronului renal şi este responsabilă de reabsorbţia sodiului prin modificări directe ale transportului de sodiu şi prin modificări ale fluxului sanguin medular renal. Mediatorul final al reglării renale a sodiului este canalul colector, care se află sub influenţa atât a factorilor natriuretici, cât şi a celor antinatriuretice.18 Acestea includ aldosteronul, care favorizează reabsorbţia activă a sodiului, şi arginina vasopresina, care reglează reabsorbţia apei. Factorii natriuretici, cum ar fi peptidele cardiace ANP şi BNP (vezi discuţia ulterioară), acţionează, de asemenea, în principal în nefronul distal. În ICC evidentă, acest segment este copleşit de factori de reţinere a sodiului pentru a depăşi efectele natriuretice ale ANP şi BNP, rezultând o reabsorbţie profundă a sodiului şi formarea de edem şi congestie în continuare. Înţelegerea nefronului unic atât în structură, cât şi în funcţie oferă perspective asupra abordărilor terapeutice pentru a îmbunătăţi GFR, a reduce reabsorbţia de sodiu şi apă şi, prin urmare, pentru a restabili homeostazia adecvată a sodiului şi apei. În ceea ce priveşte terapia, trebuie remarcat faptul că diureticele de ansă acţionează în ansa lui Henle, dar nu şi în tubul distal sau în canalul colector, astfel încât o parte din sodiul livrat către nefronul distal va fi reabsorbit acolo. Într-adevăr, terapia cronică cu diuretice de ansă poate duce la hipertrofie şi hiperplazie a segmentelor distale de nefron.71 În plus, adăugarea diureticelor de tip tiazidic, care acţionează în nefronul distal, la diureticele de ansă poate induce o diureză puternică („blocatul nefronului secvenţial").

„SINDROMUL CARDIORENAL"

Având în vedere interdependenţa inimii şi rinichilor şi rezultatul aparent mai rău al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu disfuncţie renală coexistentă, a fost propus conceptul de „sindrom cardiorenal" (SRC).19 Într-un sens mai larg, acesta ar putea fi definit ca un sindrom în care fie inima, fie rinichiul nu reuşesc să compenseze pentru ciclul funcţional al celuilalt organ vicios, ceea ce va duce în cele din urmă la o afectare a celuilalt organ vicios. decompensarea întregului sistem circulator. Într-un sens mai restrâns, CRS ar putea fi definită ca agravarea funcţiei renale sau rezistenţa la diuretice la pacienţii trataţi pentru IC. Având în vedere că termenul este oarecum vag şi nu este definit în mod consecvent, Ronco şi colab. au sugerat recent următoarea clasificare20: SRC de tip 1: înrăutăţirea bruscă a funcţiei cardiace (de exemplu,

şoc cardiogen acut sau ICC decompensat) conducând la leziuni renale acute

SRC de tip 2: anomalii cronice ale funcţiei cardiace (de exemplu, ICC cronică) care cauzează boală renală cronică progresivă

SRC de tip 3: înrăutăţirea bruscă a funcţiei renale (de exemplu, insuficienţă cardiacă, aritmie, ischemie)

SRC de tip 4: stare de boală renală cronică (de exemplu, boală glomerulară cronică) care contribuie la scăderea funcţiei cardiace, hipertrofie cardiacă şi/sau risc crescut de evenimente cardiovasculare adverse

SRC de tip 5: afecţiune sistemică (de exemplu, sepsis) care provoacă atât disfuncţie cardiacă, cât şi renală

Desigur, tipurile de CRS s-ar putea suprapune. În timp ce utilitatea acestei clasificări pentru tratamentul pacientului sau studiul clinic

designul rămâne de stabilit, ilustrează sfera problemei bolii cardiorenale.

Recunoscând că interacţiunea hemodinamică dintre rinichi şi inimă nu este suficientă pentru a explica prognosticul nefavorabil al disfuncţiei renale şi cardiace coexistente, Bongartz şi colab. au evidenţiat „conectori cardiorenali" (adică, factori care afectează negativ atât rinichiul, cât şi inima):21

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS).

Deficienţă relativă de oxid nitric (NO) în comparaţie cu speciile reactive de oxigen (ROS)

Inflamaţie

Sistemul nervos simpatic

Există o suprapunere substanţială şi o întărire reciprocă între aceşti factori, contribuind la deteriorarea cardiorenală accelerată la multe niveluri diferite, cum ar fi retenţia de sodiu, inflamaţia, fibroza şi hipertrofia ventriculară stângă. O strategie terapeutică ar fi blocarea unora sau a tuturor acestor factori. O strategie alternativă ar fi îmbunătăţirea căilor endogene care se opun acestor factori. Creşterea dovezilor arată că sistemul renal cGMP este fundamental în reglarea excreţiei de sodiu şi a RFG. Mai târziu vom discuta despre ceea ce se ştie despre cGMP şi strategiile terapeutice pentru îmbunătăţirea funcţiei renale şi a axei cardiorenale în ICC prin ţintirea căilor cGMP în special în rinichi.

AXA CARDIORENALĂ ŞI GMP CICLIC

3', 5'-guanozin monofosfat ciclic (cGMP) este al doilea mesager al sistemelor de semnalizare care utilizează guanilil ciclaze distincte (GC; EC 4.6.1.2), care convertesc guanozin 5'-trifosfat (GTP) în cGMP. După cum este ilustrat în Figura 18-5, sunt GC solubile (GC sensibil la oxid nitric (NO)) cu ligandul său endogen NO, GC-A (numit şi receptorul peptidei natriuretice A [NPR-A]) cu liganzii săi endogeni ANP şi BNP şi GC-B (numit şi ligand CNP endogen). Alte GC-uri sunt GC-C (liganzi: guanilina şi uroguanilina, enterotoxine termostabile) şi GC-D, -E, -F şi -G pentru care liganzii endogeni rămân necunoscuţi. GMP ciclic afectează activitatea moleculelor efectoare, în special protein kinazele dependente de cGMP (PKG), fosfodiesterazele reglate de cGMP (PDE) şi canalele cationice reglate de cGMP. Mai mult, cGMP în sine este, de asemenea, un substrat al mai multor PDE, care hidrolizează cGMP la GMP şi astfel termină semnalul cGMP.23

Este important să recunoaştem că, în ciuda faptului că are un al doilea mesager comun, activarea diferitelor căi dependente de cGMP nu va duce neapărat la acţiuni similare. Mai exact, receptorii pot diferi atât în ceea ce priveşte ţesutul, cât şi distribuţia lor intracelulară. În cadrul celulei, activarea GC-A în comparaţie cu stimularea sGC creşte pool-urile distincte de cGMP care sunt compartimentate de activitatea PDE.24 Aceste constatări sunt în concordanţă cu observarea profilurilor de acţiune distincte. Mai exact, ANP, BNP şi NO au acţiuni vasodilatatoare, dar numai ANP şi BNP sunt natriuretice. În ceea ce priveşte funcţia renală, administrarea intrarenală a inhibitorului de NO sintetaza NG-monometil-L-arginina (l-NMMA) în ICC acută experimentală reduce fluxul sanguin renal fără a afecta RFG şi excreţia de sodiu, în timp ce blocarea receptorului peptidei natriuretice nu afectează fluxul sanguin renal, ci scade DFG şi excreţia de sodiu. activarea celulelor musculare a GC-A duce la un răspuns atenuat la sGC şi invers.26

CALEA NO-sGC-cGMP: UN MECANISM POTENT DE RENOVASODILAŢARE

GC solubilă (sGG) este o enzimă hem heterodimerică formată dintr-o subunitate a şi p şi o grupare hem protetică cu un fier feros.27 Legarea NO de fierul hem modifică enzima şi creşte activitatea catalitică a acesteia. Biodisponibilitatea NO este frecvent redusă în ICC din cauza stresului oxidativ

Degradare

**FIGURA 18-6 Schemă care ilustrează trei forme diferite de guanilat ciclază solubilă şi răspunsul lor la nitrovasodilatatoare, stimulatori sGC hemedependenţi (de exemplu, BAY 41-2272) şi activatori sGC independenţi de hem (de exemplu, cinaciguat [cunoscut şi ca BAY 58-2). Oxidul nitric (NO) şi nitrovazodilatatorii stimulează sGC numai atunci când acesta conţine fragmentul hem cu un fier feros (Fe2+); în plus, NO şi nitrovasodilatatoarele au acţiuni independente de cGMP. BAY 41-2272 activează, de asemenea, numai sGC sensibil la NO, dar fără acţiunile independente de cGMP ale NO şi nitrovasodilatatorilor. Cinaciguat activează sGC fără hem, care este insensibil la NO şi, de asemenea, inhibă degradarea acestuia. Semnele de întrebare indică faptul că se ştie puţin despre tranziţia dintre diferitele forme, prevalenţa lor în sănătate şi boală şi restabilirea lor potenţială la forma redusă, sensibilă la NO. cGMP, guanozin monofosfat ciclic; Fe, fier; sGC, guanilat ciclază solubilă. (De la Boerrigter G, Burnett JC Jr. Guanylat cyclase solubilă: nu este o enzimă plictisitoare. Circulation 2009;119(21):2752-2754.70)**

conducând la semnalizarea NO/sGC/cGMP atenuată în ţesuturile vasculare şi renale, contribuind la disfuncţia endotelială. Mai mult, studii recente au arătat că hemul sGC poate fi oxidat sau îndepărtat, făcând enzima insensibilă la NO endogen sau nitrovasodilatatoarele convenţionale (Figura 18-6). Această disfuncţie endotelială sau vasculară oferă o justificare pentru îmbunătăţirea terapeutică a căii NO/sGC/cGMP, care este discutată mai târziu cu activatori sGC convenţionali şi noi.

Stimularea GC solubilă cu nitrovasodilatatoare a fost utilizată de peste un secol.28 Important, administrarea pe termen lung a nitrovazodilatatoarelor este asociată cu dezvoltarea toleranţei şi a acţiunilor independente de cGMP, care pot avea acţiuni benefice, dar şi dăunătoare. Acţiunile dăunătoare ale nitrovasodilatatoarelor includ stresul oxidativ, toxicitatea mitocondrială, disfuncţia endotelială şi nitrozarea proteinelor.29-31 Aceste efecte adverse pot fi prevenite parţial de hidralazină, care posedă proprietăţi antioxidante. Acest lucru poate explica rezultatele studiilor clinice în care pacienţii cărora li s-a administrat o combinaţie de nitrat (dinitrat de izosorbid) şi hidralazină au avut rezultate îmbunătăţite în comparaţie cu un placebo înainte de introducerea inhibitorilor ECA şi, mai recent, la afro-americani, chiar şi pe lângă terapia cu inhibitori ECA şi p-blocante.32-72.

Într-un studiu cheie, Ko et al au raportat în 1994 că molecula YC-1 activează sGC direct (adică, independent de NO), determinând studii să dezvolte astfel de agenţi în scopuri terapeutice cardiovasculare, cum ar fi CHF.33 Două noi clase de stimulatori sGC direcţi, unul independent de NO, dar dependent de hem, cealaltă, atât NO- cât şi heme-dependent, au fost dezvoltate atât de NO- cât şi de heme au fost compuse puternice, independente de sistemul renal şi vasodila. Prima clasă stimulează sGC doar dacă fierul hem este în stare feroasă (Fe2+), în timp ce clasa din urmă stimulează enzima în mod preferenţial atunci când hemul este absent.34

Primul stimulator sGC independent de NO, dar hemedependent disponibil pe cale orală care va fi descris este BAY 41-2272.35 Acest nou agent se leagă de un situs reglator al sGC şi îl activează sinergic cu NO şi poate fi astfel considerat un „sensibilizant la NO". În ICC experimental indusă de stimularea rapidă a ventriculului drept, BAY 41-2272 a scăzut presiunea arterială medie, presiunea capilară pulmonară şi rezistenţele vasculare sistemice şi renale şi a crescut debitul cardiac şi fluxul sanguin renal36. Această diferenţă ar putea fi explicată prin recunoaşterea faptului că BAY 41-2272 acţionează sinergic cu NO, care poate fi mai abundent în artere decât în vene. În schimb, nitroglicerina este bioactivată preferenţial în vene. Optimizarea ulterioară a medicamentelor a condus la dezvoltarea riociguatului, care se află în prezent în studii clinice pentru hipertensiunea pulmonară.37

Primul activator sGC independent de NO şi hem raportat este cinaciguat (denumit şi BAY 58-2667), care activează sGC deoarece concurează şi înlocuieşte fragmentul de hem, care în stare nenitrozilată inhibă activitatea enzimatică. totuşi, cinaciguatul stabilizează enzima fără hem şi previne degradarea acesteia.39 Stasch şi colab. au raportat că, în diferite afecţiuni cardiovasculare experimentale, potenţa nitrovasodilatatoarelor a fost redusă, în timp ce a fost crescută pentru cinaciguat, sugerând puternic o prevalenţă crescută a sGC oxidat sau fără hem. disfuncţia celulelor musculare netede endoteliale şi vasculare în ICC.

Cinaciguatul are, de asemenea, un efect aditiv cu NO şi scade tensiunea arterială la şobolani şi canini sănătoşi. În ICC indusă de stimulare experimentală, cinaciguatul a fost un puternic renovazodilatator şi a avut acţiuni hemodinamice similare cu nitroglicerinei, cu reduceri ale presiunii medii arteriale şi capilare pulmonare, rezistenţă vasculară sistemică şi renală şi creşteri ale debitului cardiac şi ale fluxului sanguin renal (Figura 18-7).41 Spre deosebire de BAY 41-2272, presiunea arterială dreaptă a scăzut. GFR şi excreţia urinară de sodiu s-au păstrat în ciuda acţiunilor hipotensive. De asemenea, nu a existat nicio activare a reninei sau aldosteronului, în timp ce ANP şi BNP au scăzut, în concordanţă cu descărcarea cardiacă.

Prin urmare, Cinaciguat prezintă proprietăţi cardiorenale promiţătoare în ICC experimental şi păstrează funcţia renală. Cel mai recent, a fost raportat un studiu de dovadă a conceptului, neorbit, necontrolat. În mod specific, Lapp şi colab. au evaluat efectul cinaciguatului asupra statusului hemodinamic şi simptomatic la pacienţii internaţi în spital cu ICC decompensat acut, simptome de clasa III/IV NYHA, PCWP de 18 mm Hg sau mai mult, farmacoterapie parenterală şi monitorizare hemodinamică invazivă. debitul cardiac a crescut. O reducere a PCWP de 4 mm Hg a fost atinsă în 53%, 83% şi 90% după 2, 4 şi, respectiv, 6 ore, care a fost asociată cu o îmbunătăţire a stării simptomatice, evaluată printr-un scor de dispnee. Acest studiu arată că, de asemenea, în ICC umană există un grup de sGC oxidat sau fără heme care poate fi activat de cinaciguat cu reducere favorabilă a preîncărcării şi postîncărcării cardiace, justificând studii suplimentare privind în special rinichi.

CĂILE PEPTIDELOR NATRIURETICE: ACTIVATORI AI CICLAZELOR DE GUANILIL PARTICULAȚILOR RENALE

Peptidele natriuretice ANP şi BNP sunt secretate de inimă ca răspuns la supraîncărcarea cardiacă, cum ar fi CHF şi prin intermediul GC-A stimulează producţia de cGMP. Au acţiuni natriuretice, diuretice, vasodilatatoare şi de suprimare a reninei şi aldosteronului care ajută la descărcarea inimii. Mai mult, ANP şi BNP au antihipertrofice, antifibrotice,

**FIGURA 18-7 Efectul administrării de cinaciguat (BAY 58-2667) asupra (A) presiunii arteriale medii (MAP), (B) rezistenţei vasculare sistemice, (C) presiunii atriale drepte (RAP), (D) presiunii capilare pulmonare (PCWP), (E) debitului cardiac (CO) şi (F) fluxului sanguin renal (RBF). * Indică P <.05 comparativ cu valoarea iniţială. (Din Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Cataliotti A, et al. Targeting heme-oxidized soluble guanilat cyclase in experimental heart failure. Hypertension 2007;49(5):1 128-1 133.41)**

şi proprietăţi lusitropice pozitive.43-45 CNP de origine endotelială funcţionează prin activarea NPR-B şi este o peptidă mai autocrină/paracrină în controlul celulelor endoteliale/celule musculare netede vasculare, cu acţiuni vasodilatatoare, în special în circulaţia venoasă.46 CNP, totuşi, nu este natriuretic. Important, în stadiile CHF mai avansate, răspunsul la NP-urile endogene şi exogene este tocit, ceea ce poate fi depăşit cel puţin parţial prin administrarea de NP-uri exogene, oferind o justificare pentru creşterea farmacologică a sistemului NP. Acest lucru este posibil în diferite moduri (de exemplu, administrarea de NP-uri exogene sau prelungirea bioactivităţii NP-urilor endogene prin inhibarea degradării lor [vezi Figura 18-2]).

PEPTIDA NATRIURETICĂ DE TIP B

Sprijinirea utilizării BNP ca terapie în ICC umană au fost studii în ICC experimentală, dintre care unul a raportat că BNP a crescut răspunsul diuretic şi natriuretic la furosemid, a crescut RFG şi a prevenit creşterea aldosteronului indusă de furosemid în monoterapie.47 Nesiritida este o formă recombinată de BNP uman şi a fost aprobată pentru tratamentul CHF acut şi decompensat în Statele Unite ale Americii (Cap.2001). 43 şi 44). În studiul VMAC, care a condus la aprobarea BNP de către FDA, nesiritida a dus la o scădere mai mare a presiunii capilare pulmonare la 3 şi 24 de ore în comparaţie cu un placebo şi nitroglicerină, deşi starea simptomatică nu a fost îmbunătăţită în comparaţie cu nitroglicerina. creatinina serică şi mortalitatea.49-50 Mecanismul acestor constatări este neclar, dar este posibil ca doza de nesiritidă administrată, în special bolusul, să fi contribuit la hipotensiune arterială, care din cauza timpului de înjumătăţire al BNP ar fi mai prelungită în comparaţie cu, de exemplu, nitroglicerina. Studiile mici ulterioare nu au raportat nicio indicaţie pentru efectele renale dăunătoare sau benefice ale nesiritidei în ICC decompensat acut.51-54

Sprijinirea utilizării BNP ca terapie în ICC umană au fost studiile în ICC experimental, dintre care unul a raportat important, în studiul NAPA, nesiritid sau placebo (n = 138) au fost administrate pacienţilor cu o fracţie de ejecţie a ventriculului stâng de 40% sau mai puţin, supuşi unei intervenţii chirurgicale bypass cu bypass cardiopulmonar anticipat (Figura 18-8).

randomizat la nesiritide a avut o creştere mai mică a creatininei serice, producţie mai mare de urină, spitalizare mai scurtă şi o mortalitate mai mică de 180 de zile. În mod similar, într-un studiu al pacienţilor cu funcţie renală redusă supuşi unei intervenţii chirurgicale de bypass cardiac, randomizarea la nesiritida în comparaţie cu controlul a îmbunătăţit funcţia renală postoperatorie.56 O altă indicaţie posibilă în care sunt urmărite studii este nesiritida ca tratament pentru ameliorarea remodelării după un infarct miocardic în efortul de a reduce CHF, ceea ce este susţinut de un raport recent, care demonstrează proprietăţile cardioprotectoare ale BNP. Studiul ASCEND cu 7000 de pacienţi se apropie de finalizare, abordând siguranţa şi eficacitatea BNP.58

PEPTIDE NATRIURETICE HIMERICE: CD-NP

Veninul de şarpe a fost sursa mai multor peptide care au fost utile în dezvoltarea medicamentelor cardiovasculare şi includ agenţi precum inhibitorul ACE captopril şi antagonistul glicoproteinei IIb/IIIa eptifibatida. Schweitz şi colab. au raportat acţiunile biologice in vitro ale unei peptide nou descoperite, peptida natriuretică Dendroaspis (DNP), care a fost izolată din veninul mambei verzi. DNP, ca ANP şi BNP, activează GC-A şi se leagă de receptorul de clearance al peptidei natriuretice, dar nu activează GC-B. GC-A şi receptorul de clearance al peptidei natriuretice, dar nu GC-B.59 Am raportat că DNP in vivo era puternic natriuretic şi diuretic şi poseda acţiuni de descărcare cardiacă, dar cu proprietăţi hipotensive semnificative.60-61 Aceste acţiuni in vivo ale DNP sunt în concordanţă cu activarea GC-A, deoarece astfel de efecte imită ANP şi BNP, dar nu CNP.

O caracteristică structurală a DNP este că posedă cel mai lung capăt C-terminal al peptidelor natriuretice cunoscute constând din 15 aminoacizi (AA) în comparaţie cu 5 AA pentru ANP, 6 AA pentru BNP şi niciunul pentru CNP. Acest capăt C-terminal lung al DNP poate face DNP foarte rezistent la degradarea de către endopeptidază neutră, care este foarte exprimată în rinichi, contribuind la acţiuni natriuretice şi diuretice puternice.62 În plus, lipsa unui capăt C-terminal pentru CNP poate explica observaţia că dintre cele trei peptide natriuretice endogene cunoscute CNP este cea mai susceptibilă degradare a NEP, care ar putea limita prin acţiunile sale renale,63 degradarea.

Am raportat recent că fuziunea 15 AA C-terminală a DNP pe poziţia C-terminală a dus la un NP himeric sintetic care in vivo poseda acţiunile de descărcare cardiacă ale CNP cu proprietăţi hipotensive minime în comparaţie cu BNP, împreună cu efectele renale suplimentare ale natriurezei şi diurezei (Figura 18-9). vitro în activarea cGMP în fibroblastele cardiace şi inhibarea proliferării celulare. Mai mult, studiile in vitro au raportat, de asemenea, că CD-NP activează atât GC-A, cât şi GC-B (B>A).65 Astfel, acest NP himeric posedă eficacitate şi siguranţă potenţial benefice pentru tratamentul stărilor de boală cardiorenală, cum ar fi CHF. Un prim studiu la om a fost finalizat recent la subiecţi umani normali şi a demonstrat activarea plasmei şi

cGMP urinar, natriureza şi supresia aldosteronului cu acţiuni minime asupra presiunii arteriale.00 În prezent sunt în curs de desfăşurare studii pe oameni în ICC.

INHIBIREA FOSFODIESTERAZEI

Acum este bine stabilit că semnalul cGMP este efectiv terminat prin acţiunea fosfodiesterazelor specifice (PDE) care hidrolizează cGMP la GMP. Inhibarea izoenzimei PDE5 (de exemplu, cu sildenafil, vardenafil, tadalafil) reduce tonusul vascular în special în corpul cavernos şi vascularizaţia pulmonară, ducând la aplicarea acesteia în disfuncţia erectilă şi hipertensiunea arterială pulmonară. Într-un model de şoarece de supraîncărcare a presiunii din cauza bandării aortice, sildenafilul cronic a atenuat hipertrofia cardiacă, dilatarea şi fibroza şi a îmbunătăţit funcţia cardiacă. Acest lucru a fost asociat cu scăderea activării factorilor hipertrofici, cum ar fi calcineurina, kinaza activată de mitogen ERK1/2, Akt şi PI3Ka.

În ICC experimental, inhibarea cronică a PDE5 cu sildenafil a redus rezistenţa vasculară sistemică şi a crescut debitul cardiac, dar nu a afectat presiunile de umplere cardiacă sau funcţia renală.08 În plus, inhibarea cronică a PDE5 a crescut răspunsul renal la BNP administrat acut. Această terapie combinată a crescut RFG, a redus şi mai mult reabsorbţia tubulară a sodiului şi a crescut excreţia de sodiu şi apă. O strategie emergentă pentru optimizarea funcţiei renale în CHF este de a activa receptorii GC legaţi de NP şi de a inhiba degradarea cGMP de către PDE5. Într-adevăr, am raportat creşterea activităţii renale PDE5 în CHF experimental, subliniind raţiunea inhibării combinate a NP şi PDE5 în CHF pentru a îmbunătăţi funcţia renală.09

OPTIMIZAREA SEMNALIZĂRII sGC-pCG LA RINCHI ÎN CHF

După cum este ilustrat în Figura 18-5, cGMP este generat prin activarea receptorilor pGC la care se leagă NP-urile sau prin stimularea sGC de către NO. Am investigat recent contribuţia căilor renale NP/pGC/cGMP şi NO/sGC/cGMP la conservarea funcţiei renale în ICC acută în care există creşteri acute ale NP circulante împreună cu un sistem renal de NO intact.25 Am folosit un model animal mare de ICC acută. Funcţia hemodinamică şi tubulară renală au fost evaluate în prezenţa şi absenţa antagonismului receptorilor endogeni GC sau inhibarea eliberării de NO. Antagonismul particulelor GC a redus GFR şi excreţia de sodiu, dar nu a modificat fluxul sanguin renal. În schimb, inhibarea NO a scăzut doar fluxul sanguin renal şi nu a modificat nici GFR, nici excreţia urinară de sodiu. Aceste studii demonstrează roluri distincte pentru căile cGMP (pGC vs. sGC) în conservarea funcţiei renale în CHF în care GFR şi reabsorbţia de sodiu sunt mai legate de NP şi pGC, în timp ce fluxul sanguin renal este mai legat de NO şi sGC. Aceste studii susţin conceptul de „compartimentare fiziologică" a cGMP în rinichi. Astfel, optimizarea căilor cGMP în rinichi ar implica ţintirea GC-A/-B şi sGC cu inhibarea PDE5. O astfel de strategie este în prezent în curs de definire în ICC experimental cu disfuncţie renală severă.

REZUMAT

Disfuncţia renală este un predictor independent important al rezultatelor adverse în ICC şi reprezintă adesea o provocare terapeutică, subliniind necesitatea unor noi strategii de tratament. GMP ciclic în rinichi este un al doilea mesager vital în reglarea optimă a funcţiei renale. Sunt disponibile acum medicamente noi pentru a îmbunătăţi această cale de semnalizare cu noi stimulatori sGC independenţi şi dependenţi de NO, agonişti GC-A şi GC-B şi inhibitori PDE. Având în vedere date preclinice şi clinice promiţătoare, este probabil ca sistemul cGMP să rămână un domeniu atractiv de cercetare şi dezvoltare de medicamente. Într-adevăr, în strategiile care vizează funcţia cardiorenală în ICC, accentul a fost pus pe antagonizarea sistemelor neuroumorale endogene. Cercetarea ciclică GMP a deschis acum o nouă direcţie în terapia CHF, cu o modalitate inovatoare de a îmbunătăţi căile de semnalizare care posedă proprietăţi de protecţie cardiorenală, care garantează cercetări de bază şi clinice suplimentare.

REFERINŢE

Hillege, HL, Girbes, AR, de Kam, PJ, et al. (2000). Funcţia renală, activarea neurohormonală şi supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulaţie, 102(2), 203-210.

Dries, DL, Exner, DV, Domanski, MJ, et al. (2000). Implicaţiile prognostice ale insuficienţei renale la pacienţii asimptomatici şi simptomatici cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 35(3), 081-089.

Hillege, HL, Nitsch, D., Pfeffer, MA, et al. (2000). Funcţia renală ca un predictor al rezultatului într-un spectru larg de pacienţi cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 113(5), 071-078.

Smilde, TD, van Veldhuisen, DJ, Navis, G., et al. (2000). Dezavantaje şi valoarea prognostică a formulelor de estimare a funcţiei renale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi disfuncţie sistolică. Circulation, 114(15), 1572-1580.

Gottlieb, SS, Abraham, W., Butler, J., et al. (2002). Importanţa prognostică a diferitelor definiţii ale agravării funcţiei renale în insuficienţa cardiacă congestivă. J Card Fail, 8(3), 130-141.

0. Forman, DE, Butler, J., Wang, Y., et al. (2004). Incidenţa, predictorii la internare şi impactul înrăutăţirii funcţiei renale în rândul pacienţilor spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 43(1), 01-07.

Damman, K., Jaarsma, T., Voors, AA, et al. (2009). Atât înrăutăţirea în spital, cât şi în afara acesteia a funcţiei renale prezic rezultatul la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: rezultate din studiul coordonator care evaluează rezultatul consilierii şi consilierii în insuficienţa cardiacă (COACH). Eur J Heart Fail, 11(9), 847-854.

Brenner, BM, Baylis, C. şi Deen, WM (1976). Transportul moleculelor prin capilarele glomerulare renale. Physiol Rev, 56(3), 502-534.

Sarafidis, PA şi Bakris, GL (2006). Microalbuminuria şi boala cronică de rinichi ca factori de risc pentru boli cardiovasculare. Nephrol Dial Transplant, 21(9), 2366-2374.

Damman, K., Navis, G., Smilde, TD şi colab. (2007). Scăderea debitului cardiac, congestia venoasă şi asocierea cu insuficienţă renală la pacienţii cu disfuncţie cardiacă. Eur J Heart Fail, 9(9), 872-878.

Damman, K., van Deursen, VM, Navis, G., et al. (2009). Creşterea presiunii venoase centrale este asociată cu afectarea funcţiei renale şi mortalitate la un spectru larg de pacienţi cu boli cardiovasculare. J Am Coll Cardiol, 53(7), 582-588.

Mullens, W., Abrahams, Z., Francis, GS, et al. (2009). Importanţa congestiei venoase pentru agravarea funcţiei renale în insuficienţa cardiacă decompensată avansată. J Am Coll Cardiol, 53(7), 589-596.

Burnett, JC, Jr., & Knox, FG (1980). Presiunea interstiţială renală şi excreţia de sodiu în timpul constricţiei venei renale. Am J Physiol, 238(4), F279-F282.

Winton, F. (1931). Influenţa presiunii venoase asupra rinichiului izolat de mamifer. J Physiol, 72, 49-61.

Chan, YL, Malnic, G., & Giebisch, G. (1983). Forţele motrice pasive ale fluidului tubular proximal şi transportului de bicarbonat: dependenţa de gradient a secreţiei de H+. Am J Physiol, 245(5 pt 1), F622-F633.

Schnermann, J. (1998). Complexul de celule juxtaglomerulare în reglarea excreției renale de sare. Am J Physiol, 274(2 pt 2), R263-R279.

Knox, FG, Mertz, JI, Burnett, JC, Jr., și colab. (1983). Rolul presiunilor hidrostatice și oncotice în reabsorbția renală a sodiului. Circ Res, 52(5), 491-500.

Bengele, HH, Lechene, C. și Alexander, EA (1980). Transportul de sodiu și clorură de-a lungul canalului colector medular intern: efectul expansiunii saline. Am J Physiol, 238(6), F504-F508.

Shlipak, MG și Massie, BM (2004). Provocarea clinică a sindromului cardiorenal. Circulation, 110(12), 1514-1517.

Ronco, C., Haapio, M., House, AA, et al. (2008). Sindromul cardiorenal. J Am Coll Cardiol, 52(19), 1527-1539.

Bongartz, LG, Cramer, MJ, Doevendans, PA, și colab. (2005). Sindromul cardiorenal sever: „Guyton revizuit". Eur Heart J, 26(1), 11-17.

Boerrigter, G., Lapp, H. și Burnett, JC (2009). Modularea cGMP în insuficiența cardiacă: o nouă paradigmă terapeutică. Handb Exp Pharmacol, 191(191), 485-506.

Conti, M., & Beavo, J. (2007). Biochimia și fiziologia fosfodiesterazelor nucleotidice ciclice: componente esențiale în semnalizarea nucleotidelor ciclice. Annu Rev Bio- chem, 76, 481-511.

Castro, LR, Verde, I., Cooper, DM, et al. (2006). Compartimentarea ciclică de guanozin monofosfat în miocitele cardiace de șobolan. Circulation, 113(18), 2221-2228.

Martin, FL, Supaporn, T., Chen, HH, și colab. (2007). Roluri distincte pentru particulele renale și guanilil ciclazele solubile în menținerea funcției renale în insuficiența cardiacă acută experimentală. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 293(4), R1580-R1585.

Madhani, M., Okorie, M., Hobbs, AJ, et al. (2006). Reglarea reciprocă a guanilat-ciclazelor umane solubile și sub formă de particule in vivo. Br J Pharmacol, 149(6), 797-801.

Schmidt, PM, Schramm, M., Schroder, H., și colab. (2004). Identificarea reziduurilor implicate în mod crucial în legarea fragmentului hem al guanilat-ciclazei solubile. J Biol Chem, 279(4), 3025-3032.

Brunton, T. (1867). Utilizarea nitritului de amil în angina pectorală. Lancet, 2, 97-98.

Caramori, PR, Adelman, AG, Azevedo, ER, et al. (1998). Terapia cu nitroglicerină crește vasoconstricția coronariană ca răspuns la acetilcolină. J Am Coll Cardiol, 32(7), 1969-1974.

Hess, DT, Matsumoto, A., Kim, SO, și colab. (2005). S-nitrozilarea proteinei: domeniu și parametri. Nat Rev Mol Cell Biol, 6(2), 150-166.

Munzel, T., Sayegh, H., Freeman, BA, et al. (1995). Dovezi pentru creşterea producţiei vasculare de anioni superoxid în toleranţa la nitraţi. Un mecanism nou care stă la baza toleranţei şi a toleranţei încrucişate. J Clin Invest, 95(1), 187-194.

Taylor, AL, Ziesche, S., Yancy, C., şi colab. (2004). Combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 351(20), 2049-2057.

Ko, FN, Wu, CC, Kuo, SC şi colab. (1994). YC-1, un nou activator al guanilat-ciclazei trombocitelor. Sânge, 84(12), 4226-4233.

Evgenov, OV, Pacher, P., Schmidt, PM şi colab. (2006). Stimulatori şi activatori independenţi de NO ai guanilat-ciclazei solubile: descoperire şi potenţial terapeutic. Nat Rev Drug Discov, 5(9), 755-768.

Stasch, JP, Becker, EM, Alonso-Alija, C., şi colab. (2001). Loc de reglare independent de NO pe guanilat ciclază solubilă. Nature, 410(6825), 212-215.

Boerrigter, G., Costello-Boerrigter, LC, Cataliotti, A., et al. (2003). Proprietăţile cardiorenale şi umorale ale unui nou stimulator de guanilat ciclază solubil direct BAY 41-2272 în insuficienţa cardiacă congestivă experimentală. Circulation, 107(5), 686-689.

Grimminger, F., Weimann, G., Frey, R., şi colab. (2009). Primul studiu hemodinamic acut al stimulatorului de guanilat ciclază solubil riociguat în hipertensiunea pulmonară. Eur Respir J, 33(4), 785-792.

Schmidt, P., Schramm, M., Schroder, H., şi colab. (2003). Mecanisme de activare independentă de oxid nitric a guanilil ciclazei solubile. Eur J Pharmacol, 468(3), 167174.

Meurer, S., Pioch, S., Pabst, T., şi colab. (2009). Vasodilatatorul independent de oxid nitric salvează guanilat ciclaza solubilă oxidată cu hem de degradarea proteazomală. Circ Res, 105(1), 33-41.

Stasch, JP, Schmidt, PM, Nedvetsky, PI şi colab. (2006). Vizează receptorul de oxid nitric oxidat cu hem pentru vasodilataţia selectivă a vaselor de sânge bolnave. J Clin Invest, 116(9), 2552-2561.

Boerrigter, G., Costello-Boerrigter, LC, Cataliotti, A., et al. (2007). Direcţionarea guanilat ciclază solubilă oxidată cu hem în insuficienţa cardiacă experimentală. Hipertensiune arterială, 49(5), 1128-1133.

Lapp, H., Mitrovic, V., Franz, N., et al. (2009). Cinaciguat (BAY 58-2667) îmbunătăţeşte hemodinamica cardiopulmonară şi are un profil de siguranţă favorabil la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată. Circulation, 119(21), 2781-2788.

Tsuruda, T., Boerrigter, G., Huntley, BK, et al. (2002). Peptida natriuretică cerebrală este produsă în fibroblastele cardiace şi induce metaloproteinazele matriceale. Circ Res, 91(12), 1127-1134.

Holtwick, R., van Eickels, M., Skryabin, BV, et al. (2003). Hipertrofie cardiacă independentă de presiune la şoareci cu inactivare restricţionată de cardiomiocite a receptorului peptidei natriuretice atriale guanilil ciclază-A. J Clin Invest, 111(9), 1399-1407.

Lainchbury, JG, Burnett, JC, Jr., Meyer, D., şi colab. (2000). Efectele peptidelor natriuretice asupra sarcinii şi funcţiei miocardice la câinii normali şi cu insuficienţă cardiacă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278(1), H33-H40.

Stingo, AJ, Clavell, AL, Heublein, DM şi colab. (1992). Prezenţa peptidei natriuretice de tip C în celulele endoteliale umane şi plasmă cultivate. Am J Physiol, 263 (4 pt 2), H1318-H1321.

Cataliotti, A., Boerrigter, G., Costello-Boerrigter, LC, et al. (2004). Peptida natriuretică cerebrală îmbunătăţeşte acţiunile renale ale furosemidului şi suprimă activarea aldosteronului indusă de furosemid în insuficienţa cardiacă experimentală. Circulation, 109(13), 1680-1685.

VMAC-Investigatori. (2002). Nesiritidă intravenoasă vs nitroglicerină pentru tratamentul insuficienţei cardiace congestive decompensate: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287(12), 1531-1540.

Sackner-Bernstein, JD, Skopicki, HA şi Aaronson, KD (2005). Risc de înrăutăţire a funcţiei renale cu nesiritidă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată. Circulation, 111(12), 1487-1491.

Sackner-Bernstein, JD, Kowalski, M., Fox, M., et al. (2005). Riscul de deces pe termen scurt după tratamentul cu nesiritid pentru insuficienţa cardiacă decompensată: o analiză comună a studiilor controlate randomizate. JAMA, 293(15), 1900-1905.

Witteles, RM, Kao, D., Christopherson, D., şi colab. (2007). Impactul nesiritidei asupra funcţiei renale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată şi disfuncţie renală preexistentă: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol, 50(19), 1835-1840.

Burnett, JC, Jr. şi Korinek, J. (2008). Călătoria tumultoasă a nesiritidei: trecut, prezent şi viitor. Circ Heart Fail, 1, 6-8.

Arora, S., Clarke, K., Srinivasan, V., et al. (2007). Efectul nesiritidei asupra funcţiei renale la pacienţii internaţi pentru insuficienţă cardiacă decompensată. QJM, 100(11), 699-706.

Costanzo, MR, Johannes, RS, Pine, M., et al. (2007). Siguranţa diureticelor intravenoase în monoterapie faţă de diuretice plus terapii vasoactive parenterale la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă acută decompensată: un scor de tendinţă şi o analiză a variabilelor instrumentale folosind baza de date Registrul naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHERE). Am Heart J, 154(2), 267-277.

Mentzer, RM, Jr., Oz, MC, Sladen, RN, et al. (2007). Efectele nesiritidei perioperatorii la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă supuşi unei intervenţii chirurgicale cardiace: studiul NAPA. J Am Coll Cardiol, 49(6), 716-726.

Chen, HH, Sundt, TM, Cook, DJ şi colab. (2007). Nesiritidă în doză mică şi păstrarea funcţiei renale la pacienţii cu disfuncţie renală supuşi unei intervenţii chirurgicale de bypass cardiopulmonar: un studiu pilot dublu-orb controlat cu placebo. Circulaţie, 116(suppl. 11), I134-I138.

Chen, HH, Martin, FL, Gibbons, RJ şi colab. (2009). Nesiritida în doză mică în infarctul miocardic anterior uman suprimă aldosteronul şi păstrează funcţia şi structura ventriculare: o dovadă a conceptului. Heart, 95(16), 1315-1319.

Newton, PJ, Betihavas, V. şi Macdonald, P. (2009). Rolul peptidei natriuretice de tip b în managementul insuficienţei cardiace. Aust Crit Care, 22(3), 117-123.

Schweitz, H., Vigne, P., Moinier, D., şi colab. (1992). Un nou membru al familiei peptidelor natriuretice este prezent în veninul mambei verzi (Dendroaspis angusticeps). J Biol Chem, 267(20), 13928-13932.

Lisy, O., Jougasaki, M., Heublein, DM, et al. (1999). Acţiunile renale ale peptidei natriuretice sintetice Dendroaspis. Kidney Int, 56(2), 502-508.

Lisy, O., Lainchbury, JG, Leskinen, H., şi colab. (2001). Acţiuni terapeutice ale unei noi peptide sintetice vasoactive şi natriuretice, peptida natriuretică Dendroaspis, în insuficienţa cardiacă congestivă severă experimentală. Hipertensiune arterială, 37(4), 1089-1094.

Chen, HH, Lainchbury, JG şi Burnett, JC, Jr. (2002). Receptorii peptidei natriuretice şi endopeptidaza neutră în mediarea acţiunilor renale ale unei noi peptide natriuretice sintetice terapeutice Peptida natriuretică Dendroaspis. J Am Coll Cardiol, 40(6), 1186-1191.

Kenny, AJ, Bourne, A. şi Ingram, J. (1993). Hidroliza peptidelor natriuretice ale creierului uman şi de porc, urodilatinei, peptidei natriuretice de tip C şi a unor liganzi C-receptori binedo-peptidaza-24.11. Biochem J, 291 (pt 1), 83-88.

Lisy, O., Huntley, BK, McCormick, DJ şi colab. (2008). Proiectarea, sinteza şi acţiunile unei noi peptide natriuretice himerice: CD-NP. J Am Coll Cardiol, 52(1), 60-68.

Dickey, DM, Burnett, JC, Jr. şi Potter, LR (2008). Peptide natriuretice bifuncţionale noi ca potenţiale terapeutice. J Biol Chem, 283(50), 35003-35009.

Lee, CY, Chen, HH, Lisy, O., şi colab. (2009). Farmacodinamica unei noi peptide natriuretice de designer, CD-NP, într-un studiu clinic primul la om pe subiecţi sănătoşi. J Clin Pharmacol, 49(6), 668-673.

Takimoto, E., Champion, HC, Li, M., et al. (2005). Inhibarea cronică a fosfodiesterazei GMP ciclice 5A previne şi inversează hipertrofia cardiacă. Nat Med, 11(2), 214-222.

Chen, HH, Huntley, BK, Schirger, JA, et al. (2006). Maximizarea sistemului renal ciclic 3'-5'-guanozin monofosfat cu inhibarea fosfodiesterazei de tip V și peptida natriuretică exogenă: o nouă strategie de îmbunătățire a funcției renale în insuficiența cardiacă evidentă experimentală. J Am Soc Nephrol, 17(10), 2742-2747.

Supaporn, T., Sandberg, SM, Borgeson, DD și colab. (1996). Răspunsul cGMP tocit la agoniști și activități glomerularciclice îmbunătățite 3',5'-nucleotidefosfodiesterazei în insuficiența cardiacă congestivă experimentală. Kidney Int, 50(5), 1718-1725.

Boerrigter, G. și Burnett, JC, Jr. (2009). Guanylat ciclază solubilă: nu este o enzimă plictisitoare. Circulation, 119(21), 2752-2754.

Reilly, RF, Ellison, DH (2000). Tubul distal al mamiferelor: fiziologie, fiziopatologie și anatomie moleculară. Physiol Rev, 80, 277-313.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesche, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administrației Veteranilor. N Engl J Med, 314, 1547-1552.

CAPITOLUL 19

# Modificări ale mușchilor diafragmatici și scheletici în insuficiența cardiacă

Thierry H. Le Jemtel și Donna M. Mancini

Compoziție, 302

Metabolismul mușchilor scheletici, 303

Cuplaj de contracție de excitare, 303

Mecanisme ale mușchilor scheletici

Alterările mușchilor scheletici și diafragmatici au fost revizuite pe larg la pacienți și modele experimentale de insuficiență cardiacă (IC) datorată disfuncției sistolice ventriculare stângi (VS).1-7 Prin urmare, primul scop al acestui capitol este de a oferi un rezumat concis al modificărilor atrofice vasculare și metabolice ale mușchiului scheletic (SM) care au fost raportate la pacienții cu IC. Al doilea scop este de a revizui investigațiile umane și experimentale recente care s-au concentrat pe mecanismele de bază ale modificărilor SM și posibilele strategii terapeutice noi. Cel de-al treilea scop al capitolului este de a oferi o actualizare a modificărilor mușchilor diafragmatici în IC și impactul modificărilor mușchilor diafragmatici asupra progresiei simptomatice a sindromului IC.

## MUSCHI SCHELETIC LA INSUFICIENTIA CARDIACA

Opinia conform căreia modificările metabolismului şi masei vasculare ale muşchilor scheletici (SM) joacă un rol important în limitarea capacităţii funcţionale de vârf la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (IC) este acum bine acceptată. în HF. Majoritatea cercetătorilor sunt de acord că activitatea fizică redusă (neutilizare) joacă un rol important în patogeneza modificărilor SM în IC şi că modificările SM legate de IC nu diferă substanţial de cele observate în alte afecţiuni cronice, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau boala cronică de rinichi (CKD). S-a raportat recent că modificările SM, care atenuează neutilizarea prin antrenament cu exerciţii fizice, au un impact modest asupra modificărilor SM, aşa cum a fost evaluată prin modificarea capacităţii funcţionale de vârf în studiul HF-ACTION (vezi şi capitolul 57).16 Confruntaţi cu beneficiile limitate ale antrenamentului cu exerciţii fizice, investigatorii caută noi abordări pentru a inversa sau a preveni mai bine dezvoltarea modificărilor SM la pacienţii cu SM. Eforturile de investigare care se concentrează pe căile moleculare care mediază modificările SM la pacienţii cu ICC sunt în prezent în desfăşurare, cu scopul de a dezvolta strategii terapeutice inovatoare.

Pe lângă neutilizare, IC este asociată cu o inflamaţie sistemică de nivel scăzut (vezi şi capitolul 11) care favorizează dezvoltarea modificărilor SM. (vezi şi capitolul 57)17,18 Pe măsură ce modificările SM devin mai severe, mediatorii inflamatorii sunt eliberaţi în circulaţie, adâncind astfel inflamaţia sistemică care, la rândul său, favorizează atrofia SM. Accentuarea mecanoreflexului muscular în IC măreşte activarea nervoasă simpatică (SNA) în timpul efortului, ducând la vasoconstricţie şi tulburări metabolice care pot exacerba modificările SM.19 Progresia modificărilor SM în IC pare să fie în mare măsură dependentă de factorii locali şi nu este direct legată de deteriorarea funcţiei sistolice sau diastolice VS.

Alterări ale muşchilor scheletici şi stadii ale insuficienţei cardiace

Alterările muşchilor scheletici se dezvoltă şi se agravează concomitent cu apariţia şi deteriorarea simptomelor la pacienţii cu IC. Progresia IC datorată disfuncţiei sistolice VS este în prezent rezumată în patru etape:

numărul şi dimensiunea fibrelor musculare. Duscha şi colab. au măsurat densitatea vasculară în muşchiul scheletic al pacienţilor cu IC.20 Folosind anticorpi specifici celulei pentru a măsura densitatea vasculară, aceşti investigatori au descoperit un număr scăzut de celule endoteliale pe fibră, ceea ce indică o densitate capilară redusă. Cu toate acestea, deoarece densitatea capilară variază în funcţie de tipul de fibră, iar schimbarea tipului de fibre este un proces dinamic la pacienţii cu IC, studiile privind raportul densităţii capilare trebuie interpretate cu prudenţă. Alţi investigatori au raportat o densitate capilară normală a muşchilor scheletici la pacienţii cu IC.27 Grosimea membranei bazale capilare este crescută în muşchiul pronator teres la pacienţii cu IC.28 În cele din urmă, rezistenţa microvasculaturii este crescută doar minim în ţesutul cutanat la pacienţii cu IC. exerciţiul) este afectată în IC, extracţia de oxigen prin exerciţiul SM este aproape completă la pacienţii cu simptomatologie severă.30 În mod similar, capacitatea redusă de oxidare a SM nu limitează extracţia de oxigen prin exercitarea muşchilor în IC.31 Conţinutul de oxigen al

venei femurale profunde care drenează exclusiv mușchiul scheletic este mai mic de 1/10 până la HF mL la pacienții cu HF severă. rezumat, în timp ce densitatea capilară a mușchilor scheletici este probabil să fie modificată în HF și capacitatea oxidativă este redusă, acestea nu limitează extracția de oxigen prin exercitarea mușchilor.

Mecanismele modificărilor vasculare SM sunt incomplet înțelese în IC. Puține studii s-au ocupat de funcția mușchilor netezi vasculari, în timp ce funcția endotelială vasculară și în special controlul mediat de oxid nitric (NO) al tonusului vasomotor a fost studiată pe larg în HF. dilatator independent de endoteliu.35 Debitul sanguin a fost măsurat prin pletismografie venoasă. Răspunsul la metacolină a fost semnificativ mai scăzut la pacienții cu insuficiență cardiacă, în comparație cu martorii de vârstă, în timp ce răspunsul la nitroprusiat a avut tendința de a fi mai scăzut, deși nu a atins semnificație statistică. Răspunsul tocit la metacolină implică faptul că pacienții cu IC au o rezervă afectată de endoteliu vascular. Funcția endotelială a fost studiată în vascularizația membrelor inferioare ale pacienților cu IC folosind ultrasonografia Doppler a arterei femurale superficiale.34 Pacienții nu prezentau boală vasculară comorbidă care ar fi putut contribui la disfuncția endotelială. Viteza maximă a sângelui folosind un prelevator de volum poziționat în centrul vasului a fost evaluată în timpul administrării intraarteriale de acetilcolină, un dilatator dependent de endoteliu, și nitroglicerină, un dilatator independent de endoteliu. Viteza maximă a fluxului sanguin nu a crescut ca răspuns la acetilcolină la concentrații de 10-5M, în timp ce a crescut de cinci ori la subiecții sănătoși. Viteza maximă a fluxului sanguin ca răspuns la nitroglicerină la 10-7M a fost redusă substanțial la pacienți în comparație cu răspunsul obținut la subiecții sănătoși. După administrarea unei doze de nitroglicerină la 5 până la 10 M, pacienții cu IC au prezentat o creștere a vitezei maxime a fluxului sanguin similar cu cea produsă de nitroglicerină la 7 până la 10 M la subiecții sănătoși. Lipsa răspunsului la acetilcolină demonstrează în mod clar absența rezervei funcționale a endoteliului vascular la pacienții cu IC. Cu toate acestea, funcția endotelială vasculară redusă la pacienții cu IC se poate datora în parte integrității funcționale reduse a căii GMP ciclice, care este evidențiată de răspunsul deprimat la nitroglicerină. Mecanismele care sunt responsabile și mediază progresia funcției endoteliale vasculare la pacienții cu IC sunt încă puțin înțelese. Mai mult, starea funcției vasculare în condiții bazale la pacienții cu ICC este încă dezbătută. Administrarea de L-NMMA (N-monometil-L-arginina), un inhibitor selectiv al producției de NO din arginină, a condus la scăderi similare ale fluxului sanguin la antebraț la pacienții cu ICC și la subiecții sănătoși. poate accelera degradarea NO, și astfel poate avea un impact asupra disponibilității NO.39

La modelul de șobolan, insuficiența cardiacă indusă de ligatura arterei descendente anterioare stângi provoacă disfuncție endotelială vasculară periferică progresivă.40 Răspunsul vascular sistemic la acetilcolină nu a fost scăzut decât la 4 săptămâni după ligatura coronariană și s-a agravat progresiv până în săptămâna 10. Date similare nu sunt disponibile la subiecții umani. Mecanismele care mediază disfuncția endotelială vasculară la începutul cursului insuficienței cardiace sunt probabil diferite de cele responsabile în etapele ulterioare. La pacienții cu IC simptomatică, îmbunătățirea indusă de administrarea vitaminei C și scăderea ulterioară a activității extracelulare SOD (superoxid dismutază)

implică faptul că stresul oxidativ crescut poate accelera degradarea NO şi poate fi parţial responsabil pentru disfuncţia endotelială vasculară41. a pacienţilor cu ICC.42 Expresia endotelială crescută a eNOS implică dezvoltarea unui mecanism adaptativ pentru a compensa degradarea accelerată a NO.

Masa musculară scheletică

Masa musculară a gambei a fost raportată a fi semnificativ mai scăzută la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă, evidenţiată printr-un vârf de „V o2 de 13 ml/min/kg în comparaţie cu martorii potrivite în funcţie de vârstă şi sex. Aproximativ două treimi dintre aceşti pacienţi au o masă redusă a gambei care se corelează doar slab (r = 0,48) cu maximul de oxigen al pacienţilor cu privire la creşterea HF. unii cercetători raportând o masă musculară normală la pacienţii cu absorbţia maximă medie de oxigen de 13,4 ml/kg/min, în timp ce alţii raportează o masă musculară redusă la pacienţii cu absorbţie maximă medie de oxigen de 18,0 ml/kg/min. scăderea constantă a forţei a fost raportată în timpul stimulării cu frecvenţă joasă a muşchilor cu contracţie lentă la şobolanii cu insuficienţă cardiacă congestivă.44 Forţa izometrică redusă şi activitatea ATPazei actomiozină (AM) activată de calciu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă se poate datora unei scăderi a densităţii proteinelor contractile. explicaţia forţei musculare reduse, deoarece funcţia proteinei contractile SM a fost raportată a fi nemodificată la pacienţii cu IC.40

Dificultăţile de respiraţie prin efort şi oboseala sunt pietrele de temelie ale sindromului clinic al IC. Simptomele de efort induc inactivitate fizică care duce la neutilizare. Sindromul IC este o stare inflamatorie de nivel scăzut. Atât neutilizarea, cât şi inflamaţia sistemică sunt iniţial responsabile pentru pierderea masei SM şi atrofie la pacienţii cu IC (Figura 19-1). Ulterior, atrofia SM progresează constant în absenţa intervenţiei. Progresia atrofiei SM pare să fie mai strâns legată de o interacţiune continuă între atrofie şi inflamaţia locală decât de deteriorarea disfuncţiei VS şi IC (vezi Figura 19-1). Lipsa corelaţiei între progresia modificărilor SM şi deteriorarea funcţiei VS explică parţial rapoartele discordante ale modificărilor SM în IC din cauza disfuncţiei sistolice VS. În plus, modificările SM nu sunt uşor cuantificabile la pacienţi şi mulţi parametri SM nu au corelaţii clinice directe.

Atrofia muşchilor scheletici promovează inflamaţia locală care, la rândul său, exacerbează atrofia SM prin mecanisme multiple. În plus, inflamaţia SM exacerbează inflamaţia sistemică care are ca rezultat atrofia musculară suplimentară. Asemănător remodelării VS, care poate progresa independent de evenimentul cardiac iniţial şi este influenţată de prezenţa unor afecţiuni comorbide, cum ar fi diabetul sau hipertensiunea arterială, modificările SM se dezvoltă şi progresează în IC independent de disfuncţia VS. După cum sa menţionat anterior, amploarea modificărilor SM şi severitatea disfuncţiei VS nu sunt strâns legate.

Deşi intuitiv plauzibile, datele experimentale nu susţin neutilizarea ca cauză a atrofiei SM în IC. Într-un model de ligatură coronariană de şobolan al HF, modificările morfologiei SM şi ale expresiei genelor nu au putut fi explicate prin activitate redusă.47 Cu toate acestea, activitatea limitată a animalelor găzduite în cuşti şi toracotomia simulată la animalele de control ar putea să fi redus substanţial probabilitatea de a înregistra diferite niveluri de

activitate între animalele care eşuează şi cele de control. Un argument puternic pentru rolul neutilizarii în patogeneza modificărilor SM provine din observaţia că condiţiile care împărtăşesc neutilizarea ca trăsătură comună, dar sunt la fel de diferite precum BPOC, CKD şi IC cronică duc la modificări comparabile SM.48 Inactivitatea fizică la pacienţii cu ICC afectează în primul rând SM membrele inferioare, deoarece pacienţii - din cauza scurtării respiraţiei şi oboselii la efort - din cauza scurtării respiraţiei şi oboselii la efort. înainte de a restrânge activităţile fizice care implică membrele superioare atunci când prezintă simptome în repaus.49 Astfel, studiile asupra SM antebraţului în IC trebuie să includă o stadializare precisă a simptomelor şi, eventual, ocuparea pacienţilor înainte de a dezvolta IC. Deoarece aceşti parametri sunt destul de subiectivi şi adesea prost raportaţi, rezultatele studiilor muşchilor antebraţului în IC sunt de obicei dificil de interpretat.

Efectul modest al antrenamentului cu exerciţii asupra capacităţii funcţionale de vârf în studiul HF-ACTION pare să susţină că neutilizarea joacă un rol important în patogeneza modificărilor SM în IC. Cu toate acestea, mai multe studii efectuate cu atenţie într-un singur centru au demonstrat în detaliu efectele benefice ale antrenamentului cu exerciţii asupra SM la pacienţii cu IC.50-51 Constatările neimpresionante ale studiului HF-ACTION subliniază cât de dificil este să impuneţi respectarea strictă a antrenamentului fizic într-o populaţie mare de studiu. Concluziile studiului HF-ACTION nu invalidează efectele benefice bine documentate anterior ale antrenamentului fizic asupra capacităţii funcţionale şi a masei SM la populaţiile mai mici de pacienţi cu IC.

Compoziţia fibrelor musculare scheletice

SM uman adult este compus din patru tipuri de fibre: tip I, Ila, IIb şi IIx. Tipurile de fibre sunt definite de izoformele lor de lanţ greu de miozină şi sunt identificate pe baza colorării imunocitochimice diferenţiale pentru ATPază de miozină.52 Fibrele de tip I sunt fibre cu contracţie lentă, aşa-numite deoarece au un potenţial de acţiune propagat lent. Ei dezvoltă tensiune scăzută şi folosesc în principal metabolismul aerob sau oxidativ pentru a genera ATP. Acestea conţin de obicei o abundenţă de mitocondrii şi folosesc ATP foarte lent şi, prin urmare, sunt fibre rezistente la oboseală. Fibrele de tip I sunt necesare pentru activitatea de anduranţă; aceasta include postură, mişcări repetitive şi, de asemenea, exerciţii pe distanţe lungi. În schimb, fibrele de tip IIb/x sunt fibre cu conversie rapidă care dezvoltă tensiuni mari şi se bazează pe metabolismul anaerob pentru a genera ATP. Au mai puţine mitocondrii şi folosesc ATP foarte repede. Sunt responsabili de puterea musculară, în rafale scurte, dar obosesc uşor deoarece căile energetice anaerobe sau glicolitice sunt mult mai puţin eficiente în generarea de ATP. Fibrele de tip IIa sunt un hibrid de contracţie rapidă şi lentă; au capacitatea de a atinge o tensiune mare, dar au şi o anumită măsură de rezistenţă. După cum era de aşteptat, se bazează atât pe metabolismul aerob, cât şi pe cel anaerob pentru a genera energie.52 Este posibil ca fibrele de tip IIa să fie în proces de schimbare a tipului de fibre.

Pacienţii cu IC au un număr crescut de fibre de tip IIb/x (anaerobe, glicolitice) în comparaţie cu tipul I (aerobe, oxidative).12-14-54 În comparaţie cu atrofia SM legată de decondiţionare, atrofia SM legată de IC este mai selectivă pentru tipul II. Mancini10 şi colab. au raportat un

procent crescut de fibre de tip IIb şi tendinţe spre un procent scăzut de tip I în muşchiul gastrocnemius al pacienţilor cu ICC. Cu toate acestea, din cauza suprafeţelor reduse ale fibrelor de tip IIb, contribuţia relativă a fiecărui tip de fibre într-o anumită zonă de secţiune transversală a muşchiului nu a fost diferită între pacienţii cu CHF şi subiecţii normali. Interesant este că procentul de fibre de tip IIb a corelat invers cu absorbţia maximă de oxigen. Drexler14 şi colab. au descoperit, de asemenea, că distribuţia fibrelor a fost deplasată către fibrele de tip II în vastul lateral al pacienţilor cu IC. A existat, de asemenea, o scădere a densităţii de volum a mitocondriilor şi a densităţii de suprafaţă a cristei mitocondriale, ceea ce implică faptul că cuplarea de transport oxidativ a fost compromisă. Scăderea densităţii mitocondriale şi a densităţii de suprafaţă a crestelor mitocondriale a apărut mai ales la pacienţii cu V o2 de vârf cu o medie de 12 ml/kg/min. Pacienţii al căror vârf „V o2 a fost normal (mai mult de 25 ml/kg/min) au avut parametri mitocondriali normali în comparaţie cu martorii. Volumul mitocondrial scăzut s-a corelat cu capacitatea aerobă de vârf, sugerând o contribuţie majoră a metabolismului muscular scheletic alterat la intoleranţa la efort. Martorii sedentari şi activi Parametrii oxidativi bazali şi stimulaţi ai întregii populaţii mitocondriale au fost similari la pacienţii cu ICC şi la controlul sedentar, dar au fost reduse în comparaţie cu martorii activi12,56, conţinutul de sintetază intramitocondrială de Krebs a fost cel mai scăzut la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, dar nu a fost mai scăzut decât la subiecti la pacienţii cu ICC, creatinkinaza totală citosolică (CK), CK specifică muşchilor scheletici (MM-CK) şi lactat dehidrogenază (LDH) au fost mai scăzute la pacienţii cu CHF. În preparatele experimentale, inclusiv infarctul miocardic şi insuficienţa cardiacă moderată, inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei împiedică complet trecerea fibrelor de la tipul I la II în muşchiul scheletic57,58. Observaţii similare au fost făcute.

în muşchiul gastrocnemian al pacienţilor cu ICC după inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau blocarea receptorului angiotensinei timp de 6 luni.59

Metabolismul muşchilor scheletici

Metabolismul muşchilor scheletici a fost studiat prin spectroscopie de rezonanţă magnetică nucleară cu fosfor radioactiv (31P-NMR) la pacienţii cu IC. Utilizarea concomitentă a 31P-NMR pentru a studia metabolismul SM şi pletismografia venoasă pentru a măsura fluxul sanguin al membrelor a demonstrat că acidoza precoce a SM în timpul efortului apare în absenţa unei scăderi asociate a fluxului la pacienţii cu IC. fosfat), acumularea de fosfat anorganic (Pi, un produs secundar al utilizării ATP), acidificarea intracelulară precoce (pH scăzut) şi recuperarea întârziată a PCr după efort. Aceste anomalii ale metabolismului SM au fost raportate pentru prima dată în antebraţ. Imediat după exerciţiu, pacienţii au prezentat o creştere mai mare decât normală a raportului Pi/PCr şi o scădere a pH-ului.62-64 Lipsa corelaţiei între fluxul sanguin antebraţ evaluat imediat după exerciţiu prin pletismografie şi anomaliile metabolice menţionate anterior a fost oferită ca dovadă că perfuzia redusă a SM nu este responsabilă pentru anomaliile metabolice, care, cel mai probabil, ţin cont de debitul normal63,61. la pacienţii studiaţi prin spectroscopie 31P-RMN

era de aşteptat o lipsă de corelaţie între flux şi metabolism. Astfel, lipsa anticipată a corelaţiei dintre fluxul sanguin SM şi metabolism nu are nicio influenţă asupra patofiziologiei modificărilor SM în IC. Este probabil ca modificările metabolice ale antebraţului SM să fie legate de un anumit grad de decondiţionare în rândul pacienţilor studiaţi prin spectroscopie 31P-RMN. Chati65 şi colab. au demonstrat în mod clar că rata de utilizare a PCr, acumularea de Pi şi acidificarea intracelulară nu sunt diferite în SM la pacienţii cu IC şi subiecţii normali sedentari. Adamopoulos66 şi colab. au arătat că condiţionarea fizică corectează substanţial modificările metabolice ale SM la pacienţii cu IC. După ce au urmat 8 săptămâni de antrenament la domiciliu cu bicicleta într-un studiu randomizat încrucişat, pacienţii au prezentat mai puţină epuizare a PCr şi o recuperare mai rapidă a PCr. Acidificarea nu a fost afectată de condiţionarea fizică. Anomalii metabolice similare cu cele documentate la antebraţ au fost ulterior demonstrate la coapsa şi piciorul pacienţilor cu ICC.64,67 Pe baza unei corelaţii semnificative între scăderea pantei PCr în raport cu sarcina de muncă şi consumul maxim de oxigen, Okita67 şi colab. au concluzionat că anomaliile metabolice ale muşchilor coapsei cu ICC limitează capacitatea de efort. Studiind viţelul, Mancini64 şi colab. nu au reuşit să observe o corelaţie între panta raportului Pi/PCr peste „V o2 şi activităţile enzimelor musculare. În rezumat, modificările metabolice ale SM au fost documentate în detaliu prin spectroscopie 31P-RMN la pacienţii cu IC. şi severitatea fibrozei SM şi inflamaţia, mai degrabă decât afectarea metabolismului SM, sunt susceptibile de a sta la baza modificărilor metabolice ale SM spectroscopiei 31P-RMN La pacienţii cu IC, constatările spectroscopiei 31P-RMN trebuie să fie normalizate la cantitatea de SM intactă şi gradul de fibroză SM şi a depozitelor de grăsime.

Cuplaj de excitaţie contracţie

Cuplarea contracţiei de excitaţie (EC) a unităţii contractile de bază SM a sarcomerului este anormală în IC. Muşchii scheletici de la animalele cu HF prezintă frecvenţă de scânteie de Ca2+, amplitudine scăzută a scânteii de Ca2+ şi durata crescută a scânteii de Ca2+, în concordanţă cu eliberarea de Ca2+ în reticulul sarcoplasmatic cu scurgeri (SR).

şi cu conţinut scăzut de SR Ca2+.68 Insuficienţa cardiacă este asociată cu niveluri crescute de catecolamine circulante şi activarea pe scară largă a căilor de semnalizare adrenergică. Receptorul de rianodină de tip I (RyR1) devine permeabil în HF, deoarece stimularea adrenergică cronică njj are ca rezultat hiperfosforilarea proteinei kinazei dependente de cAMP (PKA) a canalului, care, la rândul său, disociază calstabina-1, proteina stabilizatoare CH 19 care menţine canalul RyR1 într-o stare închisă de la canalul. rămâne de demonstrat la pacienţii cu IC. Datele privind pomparea SR Ca2+ în HF diferă în funcţie de muşchii cu contracţie rapidă şi lentă şi în funcţie de nivelul de oboseală.44 În acord cu datele privind îmbătrânirea, pomparea SRCa2+ pare să fie cea mai afectată la muşchii cu contracţie lentă a animalelor cu IC. Datele privind proteina SM şi expresia ARNm a ATPazei de calciu a reticulului sarcoplasmatic (SERCA) sunt divergente în HF.1,69 Compoziţia predominantă a fibrelor musculare şi natura modelului HF pot explica în parte constatările disparate care au fost ocazional corelate cu oboseala musculară precoce.

Mecanisme de atrofie a muşchilor scheletici

Mecanismele care mediază pierderea şi atrofia SM nu au fost investigate pe larg la pacienţii cu IC. Pierderea masei SM poate rezulta din scăderea sintezei proteinelor, creşterea degradării proteinelor sau ambele. Mai multe căi cheie de semnalizare implicate în degradarea şi sinteza proteinelor sunt ilustrate în Figura 19-2.70 Aceste căi vor fi discutate în secţiunile următoare.

**Degradarea proteinelor. Datele experimentale recente într-un model de şoarece de HF cronică din cauza ligaturii arterei coronare stângi indică faptul că calea ubiquitină-proteazom joacă un rol important în atrofia SM indusă de HF.71 Ligazele proteice ubiquitinice vizează proteine specifice pentru ubiquitinare. Proteinele sunt marcate de ubiquitină şi, ulterior, degradate rapid prin proteazomul 26S, o cale dependentă de ATP care produce peptide şi ubiquitină intactă.4 În preparatele experimentale, calea ubiquitină-proteazom a fost activată, aşa cum se dovedeşte prin inducerea selectivă a ubiquitinei specifice muşchilor, care rezultă în ligaza atrofixitinei F-1 musculare (MAA) activarea factorului transcripţional critic (FoxO).71 Supraexprimarea transgenică a MLC/mLgf-1 care codifică pentru o izoformă activă local a IGF-1 previne descompunerea activării proteazomului proteinelor structurale SM şi atrofia.71 Astfel, cel puţin experimental mediată de ubiquitină, degradarea proteolitică parţial responsabilă de SM pare a fi responsabilă de degradarea sistologică a SM. risipirea. Cu toate acestea, datele preliminare din laboratorul nostru nu au susţinut activarea căii ubiquitin-proteazom la pacienţii cu IC severă şi atrofie SM evidentă. În prezent, nu se ştie dacă calea ubiquitină-proteazom este activată într-un stadiu mai devreme al IC, atunci când pacienţii nu au dezvoltat încă atrofie SM completă.**

Date experimentale privind rolul seminal al IGF-1 în dezvoltarea atrofiei SM au fost furnizate într-un model de pierdere a SM indusă de administrarea cronică a angiotensinei II (AII).72 Modelul de administrare cronică de AII a pierderii SM are ca rezultat niveluri sistemice de AII care sunt similare cu cele măsurate la pacienţii cu HFACE decompensat care nu primesc inhibitori. Administrarea cronică a AII reglează în jos semnalizarea IGF-1 prin calea Akt/mTOR/p7056k, care este critică pentru activarea caspazei-3, clivajul actinei, ubiquitinarea şi apoptoza.72 Activarea caspazei 3 este o etapă esenţială în degradarea proteinelor musculare. El scindează actomiozina în proteinele care sunt degradate de calea ubiquitin-proteazom.73 Activarea caspazei 3 este blocată de expresia specifică musculară a IGF-1 prin calea Akt/mTOR/p7056k.72

În rezumat, datele experimentale susţin că reglarea în jos a IGF-1 mediată de AII în SM este legată cauzal de pierderea musculară indusă de AII,72 dacă efectele benefice ale



Ca2+

GSK-3B

Proteazom

Caspaza-3
calpaine

^Calmodulin)
( Calcineurin )

**PPP)**

| NfaT

| NFAT

MEK
1/2

MKK

4/7

MEK

3/6

Maşini de traducere

FoxO

Legendă

| | Calea de semnalizare legată de activarea deplasării fibrei

| | Calea de semnalizare legată de sinteza/proliferare 1 Inhibarea

| | Cale de semnalizare legată de degradare >• Translaţie

**FIGURA 19-2 Căile de semnalizare care stau la baza comutării tipului de fibre şi sintezei şi degradarii proteinelor în muşchiul scheletic.**

Sunt ilustrate şase căi potenţiale de semnalizare. Interacţiunea dintre căi nu este descrisă.

Calcineurina, o fosfatază activată de calciu, modulează deplasarea fibrelor prin activarea factorului nuclear al factorului de transcripţie al celulelor T activate (NFAT).

Coactivatorul 1a (PGC-1a) al receptorului activat prin proliferarea peroxizomilor-g (PPAR) este foarte exprimat în fibrele de tip I şi participă la biogeneza mitocondriilor pentru a promova metabolismul oxidativ. Poate fi activat de cAMP şi receptori nucleari, cum ar fi PPAR.

Calea MAPK poate fi împărţită în trei căi distincte (adică, ERK, JNK şi p38), care activează factori de transcripţie comuni şi diferiţi. Căile ERK şi JNK stimulează proliferarea şi o schimbare către fibrele de tip I. Calea p38 scade proliferarea şi promovează degradarea proteinelor.

Calea IGF-1/fosfatidilinositol 3-kinaza (PI3K)/Akt este un regulator cheie al homeostaziei proteinelor. Când este activat de IGF-1, Akt induce semnale de sinteză şi supravieţuire prin multe ţinte, inclusiv ţinta rapamicinei de mamifere (mTOR) şi glicogen sinteta kinaza-3Ş (GSK-3Ş). Akt poate fosforila şi inactiva proteina O (FoxOs) care conţine cutia Forkhead, contribuind astfel la reducerea degradării proteinelor.

FoxOs sunt o familie de factori de transcripţie care reglează transcrierea genelor care se atrofiază, cum ar fi Atrogin-1 şi MuRF1. FoxO contribuie, de asemenea, la deplasarea fibrei.

Proteazomul asigură degradarea proteinei intracelulare folosind un proces în două etape. În primul rând, actomiozina este fragmentată în polipeptide de către caspaza 3 sau calpaine, care sunt apoi ubiquitinate şi degradate de enzimele proteazomului 26S. (Din Caron M. Evaluarea comparativă a cvadricepsului şi a diafragmei la pacienţii cu BPOC. Appl Physiol 2009;107:954.)

Inhibarea ACE asupra SM la pacienţii cu IC este mediată prin calea IGF-1 sau rezultă dintr-un efect direct asupra vascularizaţiei SM prin îmbunătăţirea funcţiei endoteliale vasculare rămâne de determinat. În plus faţă de citokinele AII crescute, nivelurile de SM pot activa direct calea ubiquitină-proteazom şi, prin urmare, pot duce la degradarea proteinei SM.74

**Sinteza proteinelor. Sindromul IC este asociat cu deficienţe ale mai multor hormoni anabolizanţi.75-70 La pacienţii de sex masculin cu IC deficienţe ale testosteronului total circulant, dehidroepiandrosteronul (DHA) şi IIGF-1 sunt frecvente şi se corelează cu un prognostic nefavorabil.70 Testosteronul produce hipertrofie SM prin creşterea fracţională a proteinei musculare.77 efectele hipertrofice sunt incomplet înţelese. Testosteronul pare să stimuleze expresia IGF şi să reducă în jos proteina-4 de legare a IGF în muşchi.78 La doze suprafiziologice, testosteronul pare să acţioneze prin mecanisme independente ale receptorilor de androgeni. În majoritatea ţesuturilor, receptorii de androgeni sunt fie saturaţi, fie reglaţi în jos la limita inferioară a concentraţiilor normale.78 La pacienţii cu IC, nivelurile serice ale testosteronului liber şi dehidroepiandrosteronului sunt scăzute proporţional cu severitatea IC70 într-un studiu controlat cu placebo pe 70 de pacienţi vârstnici cu IC moderat severă, în ciuda faptului că testosteronul testosteronul şi puterea musculară îmbunătăţesc capacitatea de exerciţiu de glucoză9. efecte benefice asupra rezistenţei la insulină, testosteronul nu a avut efecte evidente asupra performanţei miocardice şi a funcţiei VS. Creşterea capacităţii de efort a fost legată de nivelurile serice de testosteron şi nu de modificări ale funcţiei VS. Independent de posibilele sale efecte asupra metaboreflexului muscular care pot contribui**

la îmbunătăţirea capacităţii funcţionale de vârf, testosteronul a îmbunătăţit sensibilitatea la insulină cu o creştere a masei corporale totale şi o scădere a masei adipoase.79 Terapia cu acţiune lungă pare să fie bine tolerată de pacienţii vârstnici cu IC moderat severă.

Pe lângă efectele lor asupra degradării proteinei SM şi asupra morţii celulare, rezistenţa la hormonul de creştere (GH) şi reducerea concentraţiei SM IGF-1 contribuie la atrofia SM în IC prin reducerea directă a sintezei proteinelor şi prin diminuarea recrutării şi diferenţierii celulelor satelite musculare. atrofie indusă de neutilizare.82-83 Grelina, o nouă peptidă de eliberare a GH, stimulează eliberarea fiziologică de IGF-1 printr-un mecanism care este independent de hormonul hipotalamic de eliberare a GH.84 Administrarea grelinei timp de 3 săptămâni îmbunătăţeşte capacitatea funcţională şi atenuează atrofia SM la pacienţii cu

BPOC şi la pacienţii cu CH85 ultima rolul rolului de eliberare a GH85. receptorul activat de proliferator şi coactivatorul 1a (PGCla) în patogeneza atrofiei SM indusă de neutilizare rămâne de investigat la pacienţii cu IC cronică sau BPOC.86

Mecanisme de inflamaţie a muşchilor scheletici

IC cronică este o stare inflamatorie de nivel scăzut, evidenţiată de creşterea modestă a IL-1 şi IL-6 circulante şi a TNF-a (vezi capitolul 11).17 Factorii iniţiatori ai inflamaţiei SM sunt incomplet înţeleşi în IC. Atrofia indusă de neutilizare promovează inflamaţia SM prin activarea mai multor căi de semnalizare (vezi Figura 19-2). SNA crescut promovează vasoconstricţia şi, prin urmare, reduce livrarea de oxigen la exerciţiul SM. Activarea concomitentă a sistemului renină-angiotensină are ca rezultat o concentraţie crescută de A II SM care creşte stresul oxidativ local şi scade concentraţia SM de IGF-1. Livrarea redusă de oxigen şi concentraţia de IGF-1 SM combinate cu stresul oxidativ crescut pot accelera degradarea proteinelor, scăzând în acelaşi timp sinteza proteinelor. Creşterea SNA musculară se datorează în mare parte accentuării mecanoreceptorilor musculari în IC, în timp ce accentuarea şi desensibilizarea metaboreceptorilor musculari au fost raportate în IC în funcţie de severitatea tulburărilor metabolice, de gradul de desensibilizare a metaboreceptorilor şi de modul de exerciţiu: static versus ritmic.87-90. compoziţia tipului de fibre contribuie la modificările reflexelor musculare în IC.19 La subiecţii normali, activarea reflexului muscular ajută la creşterea tensiunii arteriale şi, prin urmare, la menţinerea perfuziei musculare în timpul acidozei musculare. În IC, activarea reflexului muscular are loc la începutul efortului, rezultând vasoconstricţie şi perfuzie limitată de SM. Concentraţia crescută de SM SNA şi AII promovează inflamaţia locală prin reducerea eliberării de O2 şi concentraţia locală de IGF-1 şi creşterea stresului oxidativ. La rândul său, inflamaţia SM reglează expresia citokinelor, în special IL-6 şi TNF-a şi expresia sintetazei de oxid nitric inductibil (iNOS).91 Concentraţiile crescute de IL-6 şi TNF-a activează calea de semnalizare NF kB care modulează răspunsurile imune şi inflamatorii SM, prin urmare exacerbarea concentraţiei IL-SM-SM6 a fost asociată cu creşterea IL-SM92. şi atrofia diafragmatică la şobolani şi a căilor de semnalizare a kinazei activate Janus (JAK)-I, activator al transcripţiei (STAT) şi protein kinazei activate cu AMPc (AMPK). calea ubiquitin-proteazom la şobolanii cu HF. Inflamaţia SM exacerbează atrofia SM prin stimularea căilor multiple de semnalizare activate de citokine.

În rezumat, afecţiunile cronice şi în special IC cronică sunt asociate cu o activitate fizică redusă, ducând la neutilizare şi la nivel scăzut de inflamaţie sistemică (Figura 19-3). Atât neutilizarea, cât şi inflamaţia sistemică promovează pierderea masei SM şi în cele din urmă atrofia SM. Pierderea continuă a masei SM activează căi multiple de semnalizare care mediază inflamaţia SM. La rândul său, inflamaţia SM activează căile de semnalizare care promovează pierderea în continuare a masei SM şi exacerbează inflamaţia locală. Interacţiunea negativă dintre atrofie şi inflamaţie în cadrul SM pare să progreseze independent de evenimentul iniţial şi poate fi legată de prezenţa unor afecţiuni comorbide, inclusiv deficienţe hormonale, diabet zaharat şi obezitate/tulburări de respiraţie în somn.

Un obiectiv important al terapiei la pacienţii cu IC este de a inversa sau de a preveni în mod optim dezvoltarea modificărilor SM pentru a restabili o capacitate funcţională normală.

Diafragma şi muşchiul respirator în insuficienţa cardiacă

Muşchii scheletici nu sunt doar un sistem mecanic, ci organe senzoriale care simt efortul, tensiunea, deplasarea şi oboseala prin intermediul organelor tendinoase, fusurilor musculare, receptorilor articulaţiilor,

şi terminaţii nervoase mici. Aspectul senzorial al muşchilor scheletici este cel care mediază simptomele intoleranţei la efort atât în stările sănătoase, cât şi în cele de boală.7-94-95 Prima parte a acestui capitol s-a concentrat pe muşchiul scheletic al membrului şi acum ne vom îndrepta atenţia către muşchii respiratori. Ambele grupuri de muşchi sunt expuse la aceeaşi activare neurohormonală crescută generalizată, eliberare de citokine şi stres oxidativ care este asociat cu starea de insuficienţă cardiacă, dar spre deosebire de musculatura membrelor, care este subutilizată cu progresia bolii, diafragma şi muşchii respiratori se confruntă cu o sarcină de lucru din ce în ce mai mare pe măsură ce complianţa pulmonară scade. Tabelul 19-1 contrastează caracteristicile muşchilor scheletici ale muşchilor locomotori şi respiratori în insuficienţa cardiacă.

Mecanismul dispneei

Un mecanism unificat pentru dispnee bazat pe funcţia muşchilor respiratori este că dispneea apare atunci când activitatea muşchilor respiratori este crescută şi/sau muşchii respiratori sunt slabi.7,94 Variaţia forţei şi a sarcinii de muncă a muşchilor respiratori va duce la diferenţe în percepţia sarcinii şi a dispneei.96-99 Dispneea este o senzaţie conştientă care rezultă dintr-o percepţie neobişnuită în timpul unei respiraţii neobişnuite. senzaţie, are o componentă afectivă semnificativă care poate fi modificată de influenţe cognitive şi contextuale. Dispneea apare atât în starea normală, cât şi în cea bolnavă şi provine din stimularea mecanoreceptorilor, chemoreceptorilor sau proprioreceptorilor. Mărimea unui stimul către receptor este transdusă de frecvenţa de declanşare într-un nerv aferent sistemului nervos central. Impresia centrală construită este interpretată pe baza experienţei trecute pentru a genera o senzaţie conştientă.7

Oboseala muşchilor respiratori poate contribui, de asemenea, la dispnee prin modificări biochimice ale muşchilor.100,101 Dempsey şi colab. au arătat că contracţiile obositoare ale muşchilor inspiratori au ca rezultat o acumulare de metaboliţi care activează aferentele frenice de tip IV, rezultând o creştere a activităţii simpatice de constricţie prin intermediul unui reflex metabore, inspirator, vasoconstrictor important în timpul unui reflex metabore, inspirator. exerciţiu susţinut şi modulează competiţia pentru fluxul sanguin dintre muşchii respiratori şi locomotor. Activarea acestui reflex redirecţionează fluxul sanguin de la periferie către muşchii ventilatori.

În plus, impulsul respirator crescut în timpul efortului se poate datora stimulilor metabolici care decurg din mușchiul scheletic al membrelor.102,103 Studiile anterioare au demonstrat modul în care modificările metabolismului mușchilor scheletici stimulează respirația. Oelberg et al104 au folosit spectroscopia de rezonanță magnetică pentru a demonstra că pH-ul mușchilor scheletici se corelează cu

ventilație minute (Figura 19-4). Nu este clar dacă o astfel de stimulare are loc prin căi centrale sau periferice.105

Modificări histochimice diafragmatice în insuficiența cardiacă

Modificările histochimice și metabolice care apar la nivelul mușchilor respiratori pot servi la accentuarea senzației de dispnee la pacienții cu insuficiență cardiacă. O miopatie diafragmatică a fost demonstrată într-un model animal de insuficiență cardiacă cronică106 cu scăderea parametrilor contractili și de relaxare.107 Performanța diafragmatică afectată a fost corelată cu un număr total de punți încrucișate și cu reglarea alterată a calciului.108 Factor de necroză tumorală crescută a fost sugerat pentru a explica disfuncția diafragmatică și disnutriția diafragmatică. histochimie.110,111

Au fost descrise diferite anomalii histologice ale diafragmei pacienților supuși transplantului cardiac.111-113 Într-un studiu, biopsiile diafragmatice costale au fost obținute de la 7 subiecți normali și 10 pacienți în momentul transplantului sau plasării asistate VS.112 Distribuția izoformelor lanțului greu de miozină I, Ila și IIb a fost măsurată prin activitățile de gelMHC (gelMHC) și IIb. enzime oxidative (citrat sintază), lipolitice (p-hidroxiacil CoA dehidrogenază) și glicolitice (lactat dehidrogenază). La subiecții normali, distribuția izoformelor MHC I, IIa și IIb a fost de 35%, 49% și, respectiv, 17%, față de 54%, 40% și 6% la subiecții HF. Prin urmare, la pacienții cu IC, lanțurile grele lente de miozină au fost semnificativ crescute (P <.01) și fibrele glicolitice cu contracție rapidă au fost semnificativ reduse în comparație cu subiecții normali (P <.01). În plus, activitățile enzimatice oxidative și lipolitice au fost mai mari și activitatea enzimei glicolitice a fost semnificativ mai mică la HF decât subiecții normali (Figura 19-5) (toate P <.01). Astfel, în diafragma din HF, există o trecere de la izoformele rapide la lente de miozină cu o creștere a capacității oxidative și o scădere a capacității glicolitice. Aceste schimbări sunt în concordanță cu cele provocate de antrenamentul de anduranță. Modificările de rezistență descrise în diafragmă au fost probabil consecința muncii crescute de respirație care apare la această populație de pacienți. Aceste constatări au fost găsite ulterior pe modele animale.106,107

Cu toate acestea, în ciuda trecerii la un metabolism mai oxidativ, dovada scăderii contractilității și rezistenței a fost

**FIGURA 19-4 Corelaţia dintre ventilaţia minute şi pH-ul muşchilor cvadriceps (determinat prin spectroscopie de rezonanţă magnetică) în timpul efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Datele sunt de la trei antrenamente la un subiect. Presiunea pozitivă bilaterală la nivelul extremităţilor inferioare de 45 Torr a fost utilizată pentru a separa efectele pH-ului arterial, durerii sau comenzii motorii centrale. (Modificat din Oelberg D, Evans aB, Hrovat MI, et al. Chemoreflex şi pH-ul muşchilor scheletici în controlul ventilaţiei exerciţiului. J Appl Physiol 1998;84:676-682 cu permisiune.)**

**FIGURA 19-5 Activitate anormală a enzimelor musculare costale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Probele de biopsie diafragmatică costală au fost obţinute de la 7 subiecţi normali şi 10 pacienţi. Activitatea citrat sintetazei (CS, un marker al metabolismului oxidativ) şi B-hidroxiacil-CoA dehidrogenazei (BOAC, un marker al activităţii enzimatice lipolitice) au fost mai mari, iar activitatea enzimei glicolitice, aşa cum este evaluată prin activitatea lactat dehidrogenazei (LDH) a fost semnificativ mai mică la insuficienţa cardiacă decât subiecţii normali. (Modificat din Tikunov B, Levine B, Mancini DM. Insuficienţa cardiacă congestivă cronică provoacă adaptări ale exerciţiilor de anduranţă în muşchiul diafragmatic. Circulation 1997;95:910-916 cu permisiunea.)**

descrise pe modele animale. Un model de HF de şobolan a demonstrat modificări histochimice similare celor descrise la pacienţii cu IC.114 Cu toate acestea, funcţia mitocondrială a muşchiului diafragmatic costal de şobolan a fost redusă, măsurată în fibrele musculare cu piele folosind un electrod de oxigen. Sensibilitatea mitocondriilor la ADP a fost crescută, dar a revenit la normal în prezenţa creatinei. Scăderea concentraţiei izoformei mitocondriale a creatinkinazei a fost demonstrată anterior. Astfel, deşi muşchiul diafragmatic a avut un răspuns adecvat de antrenament la munca intensificată a respiraţiei, performanţa muşchiului a fost încă atenuată din cauza funcţiei mitocondriale alterate.115.

Factorii reglatori miogenici reglează expresia lanţurilor grele de miozină. Într-un model de insuficienţă cardiacă de şobolan, expresia Myo D, miogenină şi MRF4 a fost examinată în diafragma insuficienţei cardiace şi a şobolanilor de control. Miogenina este exprimată la concentraţii mai mari în muşchii cu contracţie lentă, în timp ce expresia Myo D este crescută în fibrele cu contracţie rapidă. La şobolanii cu insuficienţă cardiacă a existat o reducere selectivă a Myo D, ceea ce duce la un procent mai mic de fibre cu contracţie rapidă. Declanşatorul pentru reglarea în jos a Myo D este necunoscut, dar se crede că se datorează activării neurohormonale şi citokinelor.116

Funcţia muşchilor respiratori

Funcţia muşchilor respiratori este de obicei cuantificată prin măsurarea forţei muşchilor respiratori.117 Presiunea inspiratorie maximă este măsurată cu subiectul inhalând la o rezistenţă la volumul rezidual funcţional pentru a maximiza relaţia forţă-lungime a muşchilor. Această măsurare este volitivă şi, ca atare, poate supraestima gradul de slăbiciune musculară, dar această măsurătoare s-a dovedit a fi reproductibilă. Slăbiciunea musculară inspiratorie este definită în mod arbitrar ca o presiune inspiratorie maximă (Pimax) mai mică de 70% din valoarea prezisă. O reducere a forţei muşchilor respiratori inspiratori şi expiratori la pacienţii cu IC din cauza disfuncţiei sistolice şi diastolice a fost demonstrată în multe studii.118-121 Studiile care măsoară forţa diafragmatică utilizând presiunea esofagiană şi transdiafragmatică în timpul mirosurilor maxime şi stimularea nervului frenic au demonstrat, de asemenea, reducerea forţei diafragmatice la pacienţi la IC.

Când atât forţa muşchilor respiratori, cât şi a muşchilor membrelor sunt măsurate la pacienţii cu IC, s-a observat o reducere mai marcată a forţei musculare respiratorii decât periferice. Chua şi colab. nu au reuşit să găsească o corelaţie între Pimax şi puterea cvadricepsului.122 Ambrosino121 a raportat reduceri ale presiunilor inspiratorii şi expiratorii maxime care au fost paralele cu severitatea insuficienţei cardiace. Pacienţii cu IC cu capacitate de efort relativ păstrată au avut Pimax redus.

S-a demonstrat că Pimax are o valoare prognostică independentă de vârful „V o2. Meyer şi colab.123 au măsurat Pimax la 244 de pacienţi consecutivi cu IC şi au constatat că această măsurare este un puternic predictor univariat şi multivariat al supravieţuirii. S-a constatat îmbunătăţirea Pimax la pacienţii cu insuficienţă cardiacă după iniţierea tratamentului de conversie a angiotensinei şi a terapiei cu inhibitori ai CP şi a antrenamentului respirator, cu inhibitori ai CP. puterea inspiratorie nu au fost predictive de prognostic.124

Perfuzia muşchilor respiratori

Subperfuzia muşchilor scheletici ai membrelor a fost descrisă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.125 Studiile pe animale şi pe oameni sugerează că în IC poate apărea şi subperfuzia muşchilor respiratori. Diafragma, muşchiul respirator major, are o aport de sânge complex şi generoasă asigurată de arterele mamare interne, intercostale şi frenice şi de arcadele costofrenice. Datorită perfuziei sale bogate, diafragma este relativ rezistentă la ischemie, chiar şi în timpul efortului, când sunt necesare creşteri mari de perfuzie a diafragmei. Examinarea perfuziei musculare regionale la câine în timpul exerciţiului a demonstrat că grupul muscular cu cea mai mare creştere a perfuziei este diafragma.126 La modelele animale de IC, creşterea fluxului sanguin diafragmatic în timpul exerciţiului submaximal127 a fost cea mai mare la acele animale cu IC cea mai severă. Probabil că fluxul sanguin crescut a fost necesar pentru o muncă sporită de respiraţie. În timpul efortului, în diafragmă apar creşteri dramatice ale fluxului sanguin. Acest răspuns este accentuat în HF.

Ischemia diafragmatică şi oboseala au fost demonstrate într-un model canin de şoc cardiogen produs de tamponare.128 La câinii care respira spontan cu tamponada, insuficienţa muşchilor respiratori a precedat stopul cardiac. S-a observat o excitaţie neuronală crescută preterminală a muşchilor respiratori, implicând o afectare a procesului

contractil. Lactatul din sânge diafragmatic a fost crescut. Astfel, în acest model canin de IC, oboseala muşchilor respiratori s-a datorat probabil subperfuziei muşchilor respiratori.

Spectroscopia în infraroşu apropiat este o tehnică care poate fi utilizată pentru a evalua în mod neinvaziv oxigenarea muşchilor scheletici.129 Această tehnică se bazează în primul rând pe proprietăţile optice ale hemoglobinei. Atât formele oxigenate cât şi cele deoxigenate absorb lumina la 800 nm, în timp ce la 760 nm absorbţia este în principal de către formele deoxigenate. Prin monitorizarea diferenţei dintre aceste două lungimi de undă, dezoxigenarea hemoglobinei venoase poate fi evaluată.130 Aplicarea spectroscopiei în infraroşu apropiat în timpul exerciţiului maxim a demonstrat dezoxigenarea muşchilor respiratori accesorii la IC dar nu la subiecţii normali.131.

Dacă această dezoxigenare a muşchilor respiratori reprezintă subperfuzie, ischemie şi/sau oboseală a fost investigat prin măsurarea dezvoltării oboselii musculare de joasă frecvenţă în urma efortului la pacienţii cu IC. Davies şi colab.132 au demonstrat o scădere a presiunii inspiratorii şi expiratorii maxime în urma exerciţiilor pe bicicletă la pacienţii cu IC. Aceasta a sugerat oboseală musculară respiratorie. Cu toate acestea, măsurătorile presiunilor maxime inspiratorii şi expiratorii sunt dependente de motivaţie, iar reducerea observată poate să fi avut loc din mecanisme centrale. Pentru a investiga în mod obiectiv dacă oboseala diafragmatică de frecvenţă joasă apare la pacienţii cu IC, a fost efectuată stimularea nervului frenic transcutanat bilateral supramaximal înainte şi după exerciţiul maxim pe bicicletă133. Atât la subiecţii normali, cât şi la subiecţii cu IC, presiunile maxime inspiratorii şi expiratorii au scăzut semnificativ odată cu efortul maxim. Cu toate acestea, presiunea transdiafragmatică maximă a derivat din tehnica de interpolare twitch

a fost neschimbată atât la subiecţii normali, cât şi la subiecţii IC. Astfel, oboseala musculară diafragmatică de frecvenţă joasă nu a apărut la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, în ciuda dezoxigenării muşchilor respiratori accesorii în timpul efortului.

Activitatea crescută a muşchilor respiratori şi/sau slăbiciune a muşchilor respiratori mai degrabă decât oboseala poate fi suficientă pentru a evoca senzaţia de dispnee. Măsurarea indicelui tensiune-timp şi, prin urmare, a lucrului diafragmei pe respiraţie a demonstrat creşteri dramatice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în repaus şi în timpul efortului (Figura 19-6).133 Indicele tensiune-timp este calculat pentru fiecare respiraţie. Este produsul raportului dintre timpul de inspiraţie împărţit la timpul pe respiraţie (Ti/Ttot) şi raportul dintre presiunea transdiafragmatică medie şi presiunea transdiafragmatică maximă. Aproximează consumul de oxigen al diafragmei. Se crede că oboseala diafragmei apare atunci când indicele tensiune-timp atinge un raport de 0,15 sau mai mare.134 Totuşi, acest raport de oboseală poate fi mai mic în muşchiul ischemic sau cu volume mare, frecvenţa respiraţiei şi ventilaţie pe minut. La majoritatea pacienţilor studiaţi, indicele timpului de tensiune la sfârşitul efortului a fost de 0,1 şi astfel s-a apropiat de niveluri de oboseală.

Relaţia dintre parametrii funcţiei muşchilor respiratori şi evaluările dispneei percepute în timpul exerciţiului submaximal a fost, de asemenea, examinată.133 S-au observat corelaţii liniare semnificative între o evaluare a dispneei percepute (adică, scala Borg) la o sarcină de lucru fixă (25 waţi) şi parametrii forţei şi forţei şi indicele de muşchi respiratori (maximum-tensiune inspiratorie), dar nu cu presiunea inspiratorie şi maximă. volumele pulmonare (volum curent, ventilaţie pe minute). McParland a demonstrat, de asemenea, o corelaţie puternică între slăbiciunea muşchilor inspiratori şi dispneea în timpul activităţilor zilnice la pacienţii stabili cu IC ambulatoriu, după cum este cuantificată de Indicele de dispnee.118

Rezistenţa muşchilor respiratori la pacienţii cu IC este, de asemenea, diminuată. Rezistenta muşchilor respiratori poate fi evaluată prin hiperpnee izocapnică progresivă utilizând un circuit de reinhalare pentru a măsura capacitatea ventilatorie maximă sustenabilă.135 Atât ventilaţia maximă voluntară, cât şi capacitatea maximă sustenabilă ventilatorie sunt semnificativ reduse la pacienţii cu IC comparativ cu subiecţii normali, compatibile cu rezistenţa musculară respiratorie scăzută.

Antrenamentul muşchilor respiratori

Modificarea funcţiei muşchilor respiratori cu o schimbare corespunzătoare a dispneei percepute ar putea demonstra importanţa funcţiei muşchilor respiratori în dezvoltarea dispneei. Dacă muşchii respiratori au fost un modulator cheie al senzaţiei de dispnee, atunci antrenamentul selectiv al muşchilor respiratori ar trebui să atenueze dispneea de efort şi ar putea, de asemenea, să îmbunătăţească performanţa la efort, în special la pacienţii limitaţi de dispnee. În consecinţă, efectul antrenamentului selectiv al muşchilor respiratori asupra dispneei de efort şi a capacităţii de efort a fost examinat la subiecţii cu insuficienţă cardiacă. În seria noastră originală, am examinat efectul antrenamentului muscular respirator la 14 pacienţi cu IC.136 Antrenamentul muscular respirator supravegheat a fost efectuat timp de 3 luni. Capacitatea ventilatorie maximă durabilă, presiunile maxime ale gurii, testele funcţiei pulmonare şi capacitatea de efort submaximală şi maximă au fost măsurate înainte şi după antrenament.

Ca şi în cazul antrenamentului aerobic, există multe regimuri de antrenament diferite care pot fi utilizate care implică exerciţii de rezistenţă sau izometrice. Protocolul de antrenament pe care l-am conceput a inclus o varietate de elemente, inclusiv hiperpneea izocapnică la un nivel ventilator sustenabil maxim predeterminat, antrenament de forţă cu presiuni inspiratorii şi expiratorii maxime repetitive, exerciţii de reabilitare pulmonară şi respiraţie rezistivă folosind un dispozitiv disponibil comercial (THRESHOLD Health Scan, Cedar Grove, NJ). Astfel, impactul atât al antrenamentului de forţă, cât şi al rezistenţei

**FIGURA 19-6 Graficul indicelui tensiune-timp în repaus şi la efort submaximal şi maxim la subiecţii normali şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (ICC). Indicele tensiune-timp este o măsură a muncii diafragmei pe respiraţie. (Modificat din**

**Mancini DM, Henson D, LaManca J, et al. Funcţia muşchilor respiratori şi dispneea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică. Circulation 1992;86:909-918.)**

a fost investigată muşchii respiratori la pacienţii cu IC. Din cei 14 pacienţi înscrişi în studiu, doar 8 au finalizat protocolul de formare. Cele şase abandonuri au fost urmărite şi au cuprins un grup de comparaţie prin care să se evalueze reproductibilitatea măsurătorilor. Rezistenţa muşchilor respiratori a fost îmbunătăţită semnificativ odată cu antrenamentul, aşa cum este demonstrat de creşterea capacităţii ventilatorii maxime durabile de 57%. Forţa muşchilor respiratori şi capacitatea de efort submaximală şi maximă au fost, de asemenea, îmbunătăţite semnificativ cu antrenamentul selectiv al muşchilor respiratori. Dispneea a fost îmbunătăţită subiectiv la majoritatea pacienţilor instruiţi. În schimb, nu s-au observat îmbunătăţiri semnificative ale capacităţii ventilatorii maxime sustenabile, presiunii maxime ale gurii, mersul de 6 minute sau vârful „V o2 la cei şase pacienţi care nu au finalizat programul de antrenament.

De la studiul nostru iniţial, câţiva alţi investigatori137-142 (Tabelul 19-2) au studiat antrenamentul muşchilor respiratori la aceşti pacienţi utilizând dispozitive de sarcină cu prag de presiune predominant rezistivă sau antrenori de biofeedback controlaţi de computer. Antrenamentul a fost efectuat la o gamă largă de sarcini inspiratorii de presiune variind de la 15 la 60% din Pimax. Deşi regimurile de antrenament au variat, rezultatele generale au fost în concordanţă cu demonstrarea îmbunătăţirii forţei muşchilor respiratori, a vârfului „V o2 şi a testelor de mers de 6 minute. Consistenţa îmbunătăţirii maximului general de V o2 a condus la studii pentru a identifica mecanismul pentru creşterea capacităţii de efort.

Chiappa şi colab. au emis ipoteza că îmbunătăţirea vârfului V o2 poate rezulta dintr-o redistribuire a sângelui de la plămâni la muşchii locomotori.143 Încărcarea musculară inspiratorie are ca rezultat o reducere a fluxului sanguin către muşchii în repaus şi exerciţiu, care în urma antrenamentului muscular respirator este atenuat la pacienţii cu IC şi slăbiciune a muşchilor respiratori. Borghi Silva şi colab.144 au demonstrat, de asemenea, că ventilaţia fără încărcare îmbunătăţeşte exerciţiul submaximal şi perfuzia muşchilor scheletici la nouă pacienţi cu IC.

În schimb, dacă metaboreceptorii muşchilor scheletici modulează senzaţia de dispnee, atunci îmbunătăţirea selectivă a muşchilor picioarelor poate atenua în mod similar dispneea. Deoarece antrenamentul aerobic are ca rezultat antrenarea atât a piciorului, cât şi a muşchilor respiratori, antrenamentul selectiv al picioarelor la nivel scăzut a fost efectuat la 17 pacienţi cu IC. Exerciţii de nivel scăzut pe bicicletă şi bandă de alergare, în care ventilaţia pe minut a fost sub 25 L/min, au fost efectuate împreună cu exerciţii calistenice pentru picioare. Dispneea percepută în timpul exerciţiului submaximal a fost redusă la pacienţii cu antrenament de nivel scăzut, sugerând că funcţia muşchilor scheletici are un impact asupra acestei senzaţii.145

## CONCLUZIE

Dispneea este un simptom extrem de frecvent la pacientii cu insuficienta cardiaca. La aceşti pacienţi, munca crescută a respiraţiei rezultă dintr-o combinaţie de factori, inclusiv răspunsul ventilator excesiv în timpul efortului, din creşterea ventilaţiei în spaţiu mort şi din nepotrivirea perfuziei ventilaţiei; o impedanţă crescută la respiraţie din hiperreactivitatea bronşică din cauza engorgementului venos; şi scăderea complianţei pulmonare din cauza presiunilor de umplere crescute şi a modificărilor fibrotice cronice ulterioare. Această activitate crescută de respiraţie este transdusă în senzaţia de dispnee prin stimularea receptorilor din muşchii respiratori slabi, atrofici, subperfuzaţi şi probabil anormali din punct de vedere metabolic. În plus, muşchii scheletici ai membrelor atrofici şi anormali din punct de vedere metabolic pot, de asemenea, exacerba această senzaţie printr-o activitate reflexă musculară excesivă.

În concluzie, simptomele oboselii şi ale dispneei îşi au originea în mare parte în muşchiul scheletic. Dimensiunea, histologia, metabolismul şi vascularizaţia muşchiului scheletic sunt toate afectate de activarea neurohormonală, citokinică şi inflamatorie care caracterizează insuficienţa cardiacă şi are ca rezultat simptomele clasice ale acestei boli.

## REFERINŢE


Lunde, PK, Sjaastad, I., Schiotz Thorud, HM, et al. (2001). Tulburări ale muşchilor scheletici în insuficienţa cardiacă. Acta Physiol Scand, 171, 277-294.

Clark, AL, Poole-Wilson, A. şi Coats, AJS (1996). Limitarea efortului în insuficienţa cardiacă cronică: centrala periferiei. J Am Coll Cardiol, 28, 1092-1102.

Gosker, HR, Wouters, EFM, van der Vusse, GJ şi colab. (2000). Disfuncţia muşchilor scheletici în boala pulmonară obstructivă cronică şi insuficienţa cardiacă cronică: mecanisme de bază şi perspective de terapie. Am J Clin Nutr, 71, 1033-1047.

Duscha, BD, Schulze, C., Robbins, JL, et al. (2008). Implicaţiile insuficienţei cardiace cronice asupra sistemului vascular periferic şi a muşchilor scheletici înainte şi după antrenamentul fizic. Insuficienţă cardiacă Rev, 13, 21-37.

Fishman, A., & Ledlie, J. (1979) Dispneea. Bull Eur Physiopathol Respir, 15, 789.

Wasserman, K., & Casaburi, R. (1988). Dispneea. Mecanisme fiziologice şi patologice. Annu Rev Med, 39, 503-515.

Killian, K., & Jones, N. (1988). Muşchiul respirator şi dispneea. Clin Chest Med, 9, 237248.

Joyner, MJ (2004). Insuficienţă cardiacă congestivă. mai multe veşti proaste de la exerciţiile musculare? Circulation, 110, 2978-2979.

Mann, DL şi Reid, MB (2003). Antrenamentul fizic şi inflamaţia muşchilor scheletici în insuficienţa cardiacă cronică: te simţi mai bine în legătură cu oboseala. J Am Coll Cardiol, 42, 869-872.

Mancini, DM, Walter, G., Reichek, N., şi colab. (1992). Contribuţia atrofiei muşchilor scheletici la intoleranţa la efort şi metabolismul muscular alterat în insuficienţa cardiacă. Circulation, 85, 1364-1373.

Le Jemtel, TH, Maskin, CS, Lucido, D., et al. (1986). Eşecul creşterii fluxului sanguin maxim al membrelor ca răspuns la exerciţiul cu un picior faţă de exerciţiul cu două picioare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Circulation, 74, 245-251.



Sullivan, MJ, Green, HJ şi Cobb, FR (1990). Biochimia muşchilor scheletici la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă de lungă durată. Circulation, 81, 518-527.

Minotti, JR, Christoph, I., Oka, M., et al. (1991). Funcţia muşchilor scheletici afectată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: relaţie cu performanţa la efort sistemic. J Clin Invest, 88, 2077-2082.

Drexler, H., Riede, U., Munzel, T., şi colab. (1992). Alterări ale muşchiului scheletic în insuficienţa cardiacă cronică. Circulaţie, 85, 1751-1759.

Troosters, T., Gosselink, R., & Decramer, M. (2004). Boala pulmonară obstructivă cronică şi insuficienţa cardiacă cronică. Două boli musculare? J Cardiopulm Rehabil, 24, 137-145.

O'Connor, CM, Whellan, DJ, Lee, KL şi colab. (2009). Eficacitatea şi siguranţa antrenamentului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Studiu controlat randomizat cu acţiune HF. JAMA, 301, 1439-1450.

Testa, M., Yeh, M., Lee, P., et al. (1996). Nivelurile circulante de citokine şi modulatorii lor endogeni la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă uşoară până la severă din cauza bolii coronariene şi a hipertensiunii arteriale. J Am Coll Cardiol, 28, 964-971.

Mann, DL (2002). Mediatorii inflamatori şi inima în deficienţă: trecut, prezent şi viitorul previzibil. Circ Res, 91, 988-998.

Sinoway, LI, & Jianhua, L. (2005). O perspectivă asupra reflexului muscular: implicaţii pentru insuficienţa cardiacă congestivă. J Appl Physiol, 99, 5-22.

Golberg, LR şi Jessup, M. (2006). Managementul insuficienţei cardiace în stadiul B al disfuncţiei sistolice ventriculare stângi asimptomatice. Circulaţie, 113, 2851-2860.

Mancini, D., Goldsmith, R., Levin, H., et al. (1998). Comparaţie a performanţei la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă faţă de dispozitivele de asistenţă ventriculară stângă. Circulation, 98, 1178-1183.

Gonzalez-Alonso, J. şi Colbert, JAL (2003). Reducerile fluxului sanguin sistemic şi al muşchilor scheletici şi livrarea de oxigen limitează capacitatea aerobă maximă la om. Circulation, 107, 824-830.

Wilson, JR, Martin, JL, & Ferraro, N. (1984). Deteriorarea fluxului nutritiv al muşchilor scheletici în timpul exerciţiilor fizice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: rolul disfuncţiei pompei cardiace determinat de efectul dobutaminei. Am J Cardiol, 53, 1308-1315.

Arnold, JMO, Ribeiro, JP şi Colucci, WS (1990). Fluxul sanguin muscular în timpul exerciţiului antebraţului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Circulation, 82, 465-472.

Isnard, R., Lechat, P., Kalotka, H., et al. (1996). Răspunsul fluxului sanguin muscular la efort sub-maxim al picioarelor la subiecţii normali şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Appl Physiol, 81, 2571-2579.

Duscha, BD, Kraus, WE, Keteyian, SJ şi colab. (1999). Densitatea capilară a muşchilor scheletici. J Am Coll Cardiol, 33, 1956-1963.

Lipkin, DP, Jones, DA, Round, JM şi colab. (1988). Anomalii ale muşchilor scheletici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Int J Cardiol, 18, 187-195.

Longhurst, J., Capone, RJ, & Zelis, R. (1975). Evaluarea grosimii membranei bazale capilare a muşchilor scheletici în insuficienţa cardiacă congestivă. Piept, 67, 195-198.

Mahy, IR şi Tooke, JE (1995). Funcţia microvasculară periferică în insuficienţa cardiacă umană. Clin Sci, 88, 501-508.

Katz, SD, Maskin, C., Jondeau, G., et al. (2000). Extracţia fracţională de oxigen aproape maximă de către muşchiul scheletic activ la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Appl Physiol, 88, 2138-2142.

Ventura-Clapier, R. (2009). Antrenamentul fizic, metabolismul energetic şi insuficienţa cardiacă. Appl Physiol Nutr Metab, 34, 336-339.

Teerlink, JR, Clozel, M., Fischli, W., şi colab. (1993). Evoluţia temporală a disfuncţiei endoteliale într-un model de şobolan de insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 22, 615-620.

Kaiser, L., Spickard, RC şi Olivier, NB (1989). Insuficienţa cardiacă deprimă răspunsurile dependente de endoteliu în artera femurală canină. Am J Physiol, 256, H962-H967.

Katz, SD, Biasucci, L., Sabba, C., et al. (1992). Vasodilataţia mediată de endoteliu afectată în sistemul vascular periferic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 19, 918-925.

Kubo, SH, Rector, TS, Bank, AJ, et al. (1991). Vasodilataţia dependentă de endoteliu este atenuată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 84, 1589-1596.

Drexler, H., Hayoz, D., Munzel, T., şi colab. (1992). Funcţia endotelială în insuficienţa cardiacă cronică. Am J Cardiol, 69, 1596-1601.

Kubo, SH, Rector, TS şi Bank, AJ (1994). Lipsa contribuţiei oxidului nitric la tonusul vasomotor bazal în insuficienţa cardiacă. Am J Cardiol, 74, 1133-1136.

Hambrecht, R., Fiehn, E., Weigl, C., şi colab. (1998). Exerciţiul fizic regulat corectează disfuncţia endotelială şi îmbunătăţeşte capacitatea de efort la pacienţii cu boli cardiace cronice. Circulation, 98, 2709-2715.

Bauersachs, J., Bouloumie, A., Fraccarrollo, D., et al. (1999). Disfuncţia endotelială în infarctul miocardic cronic, în ciuda creşterii sintetazei endoteliale de oxid nitric vascular şi a exprimării guanilat-ciclazei solubile: rolul creşterii producţiei de superoxid vascular. Tiraj, 100, 292-298.

Thomas, GD, Zhang, W. şi Victor, RG (2001). Modularea afectată a vasoconstricţiei simpatice în contractarea muşchilor scheletici la şobolani cu infarcte miocardice cronice: rolul stresului oxidativ. Circ Res, 88, 816-823.

Hornig, B., Maier, V., & Drexler, H. (1996). Antrenamentul fizic îmbunătăţeşte funcţia endotelială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 93, 210-214.

Ennezat, PV, Van Belle, E., Asseman, P., et al. (2007). Expresia constantă a oxidului nitric sintazei în insuficienţa cardiacă. Acta Cardiol, 62, 265-268.

Lang, CC, Chomsky, DB, Rayos, G., et al. (1997). Masa musculară scheletică şi performanţa la efort la pacienţii stabili ambulatori cu insuficienţă cardiacă. J Appl Physiol, 82, 257-261.

Lunde, PK, Dahlstedt, AJ, Bruton, JD, et al. (2001). Contracţia şi manipularea intracelulară a Ca2+ în muşchiul scheletic izolat de şobolani cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circ Res, 88, 1299-1305.

Szentesi, P., Bekedam, MA, van Beek-Harmsen, BJ, et al. (2005). Scăderea producţiei de forţă şi a activităţii ATPazei în diferite tipuri de fibre musculare scheletice umane de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Appl Physiol, 99, 2189-2195.

Okada, Y., Toth, MJ şi Vanburen, P. (2008). Funcţia proteinei contractile muşchilor scheletici este păstrată în insuficienţa cardiacă umană. J Appl Physiol, 104, 952-957.

Simonini, A., Long, CS, Dudley, GA, et al. (1996). Insuficienţa cardiacă la şobolani provoacă modificări ale morfologiei muşchilor scheletici şi ale expresiei genelor care nu sunt explicate prin activitate redusă. Circ Res, 79, 128-136.

Le Jemtel, TH, Padeletti, M., & Jelic, S. (2007). Provocări diagnostice şi terapeutice la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică coexistentă şi insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 49, 171-180.

Jondeau, G., Katz, SD, Toussaint, JF, et al. (1993). Specificitatea regională a răspunsului hiperemic de vârf la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: corelaţie cu capacitatea aerobă de vârf. J Am Coll Cardiol, 22, 1399-1402.

Linke, A., Adams, V., Schulze, PC, şi colab. (2005). Efectele antioxidante ale antrenamentului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Creşterea activităţii enzimei de captare a radicalilor în muşchii scheletici. Tiraj, 111, 1763-1770.

Wisloff, U., Stoylen, A. şi Loennechen, JP (2007). Efectul cardiovascular superior al antrenamentului pe intervale aerobe comparativ cu antrenamentul moderat moderat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Un studiu randomizat. Circulation, 115, 3086-3094.

Schiaffino, S., & Reggiani, C. (1996). Diversitatea moleculară a proteinelor miofibrilare: reglarea genelor şi semnificaţia funcţională. Physiol Rev, 76, 371-423.

Armstrong, RB (1988). Modelele de recrutare a fibrelor musculare şi corelaţiile lor metabolice. În HS Horton & RL Terjung (eds.), Exerciţiu, nutriţie şi metabolism energetic. New York: Macmillan.

Schaufelberger, M., Eriksson, BO, Grimby, G., et al. (1995). Compoziţia fibrelor musculare scheletice şi capilarizarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: relaţie cu capacitatea de efort şi hemodinamica centrală. J Card Fail, 1, 267-272.

Mettauer, B., Zoll, J., Sanchez, H., şi colab. (2001). Capacitatea oxidativă a muşchilor scheletici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă faţă de subiecţii sedentari sau activi de control. J Am Coll Cardiol, 38, 947-954.

Opasich, C., Aquilani, R., Dossena, M., et al. (1996). Analiza biochimică a biopsiei musculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă aflate în jeun peste noapte. Eur Heart J, 17, 16861693.

Sabbah, HN, Shimoyama, H., Sharov, VG, et al. (1996). Efectele inhibiţiei ECA şi blocajului ^ asupra tipurilor de fibre musculare scheletice la câinii cu insuficienţă cardiacă moderată. Am J Physiol, 270, H115-H120.

Schieffer, B., Wollert, KC, Berchtold, M., şi colab. (1995). Dezvoltarea şi prevenirea modificărilor structurale ale muşchilor scheletici după infarctul miocardic experimental. Am J Physiol, 269, H1507-H1513.

Vescovo, G., Dalla Libera, L., Serafini, F., et al. (1998). Toleranţă îmbunătăţită la efort după losartan şi enalapril în insuficienţa cardiacă. Tiraj, 98, 1742-1749.

Massie, BM, Conway, M., Yonge, R., şi colab. (1987). Metabolismul muşchilor scheletici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: relaţie cu severitatea clinică şi fluxul sanguin. Circulation, 76, 1009-1119.

Weiner, DH, Fink, LI, Maris, J., et al. (1986). Bioenergetică anormală a muşchilor scheletici în timpul efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: rolul scăderii fluxului sanguin muscular. Circulation, 73, 1127-1136.

Chati, Z., Zannad, F., Jeandel, C., et al. (1996). Decondiţionarea fizică poate fi un mecanism pentru anomaliile metabolismului fosfatului energetic al muşchilor scheletici în insuficienţa cardiacă cronică. Am Heart J, 131, 560-566.

Massie, BM, Conway, M., Rajagopalan, B., şi colab. (1988). Metabolismul muşchilor scheletici în timpul exerciţiilor fizice în condiţii ischemice în insuficienţa cardiacă congestivă: dovezi pentru anomalii care nu au legătură cu fluxul sanguin. Circulation, 78, 320-326.

Mancini, DM, Coyle, E., Coggan, A., şi colab. (1989). Contribuţia modificărilor intrinseci ale muşchilor scheletici la anomaliile metabolice ale muşchilor scheletici 31P-NMR la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 80, 1338-1346.

Chati, Z., Zannad, F., Robin-Lherbier, B., et al. (1994). Contribuţia anomaliilor metabolice specifice muşchilor scheletici la limitarea capacităţii de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: un studiu de rezonanţă magnetică nucleară cu fosfor 31. Am Heart J, 128, 781-792.

Adamopoulos, S., Coats, AJS, Brunotte, F., et al. (1993). Antrenamentul fizic îmbunătăţeşte metabolismul muşchilor scheletici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 21, 1101-1106.

Okita, K., Yonezawa, K., & Nishijima, H. (1998). Metabolismul muşchilor scheletici limitează capacitatea de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Tiraj, 98, 1886-1891.

Bellinger, AM, Mongillo, M. şi Marks, AR (2008). Stresat: receptorul de rianodină a muşchilor scheletici ca ţintă a stresului. J Clin Invest, 118, 445-453.

Peters, DG, Mitchell, HL, McCune, SA, et al. (1997). Expresia genei Ca2+-ATPazei reticulului sarcoplasmatic al muşchilor scheletici în insuficienţa cardiacă congestivă. Circ Res, 81, 703-710.

Caron, MA, Debigare, R., Dekhuijzen, P., et al. (2009). Muşchii respiratori în boala pulmonară obstructivă cronică: evaluarea comparativă a cvadricepsului şi a diafragmei la pacienţii cu BPOC. J Appl Physiol, 107, 952-961.

Schulze, PC, Fang, J., Kassik, KA, şi colab. (2005). Supraexprimarea transgenică a factorului de creştere asemănător insulinei cu acţiune locală-1 inhibă atrofia musculară mediată de ubiquitină în disfuncţia cronică a ventriculului stâng. Circ Res, 97, 418-426.

Song, HY, Li, Y., Du, J., et al. (2005). Expresia specifică musculară a IGF-1 blochează pierderea muşchilor scheletici indusă de angiotensină II. J Clin Invest, 115, 451-458.

Du, J., Wang, X., Miereles, C., şi colab. (2004). Activarea caspazei-3 este o etapă iniţială care declanşează proteoliza musculară accelerată în condiţii catabolice. J Clin Invest, 113, 115-123.

Pedersen, BK şi Febbraio, MA (2006). Muşchiul ca organ endocrin: concentraţi-vă pe interleukina-6 derivată din muşchi. Physiol Rev, 88, 1370-1406.

Sacca, L. (2009). Insuficienţa cardiacă ca sindrom de deficienţă hormonală multiplă. Circ Heart Fail, 2, 151-156.

Jankowska, EA, Bartosz, BB, Majda, J., et al. (2006). Deficienţa anabolică la bărbaţii cu prevalenţă a insuficienţei cardiace cronice şi impact negativ asupra supravieţuirii. Tiraj, 114, 1829-1837.

Ankrust, P., Ueland Gullestad, L., et al. (2009). Testosteron: o nouă abordare terapeutică în insuficienţa cardiacă cronică? J Am Coll Cardiol, 54, 928-929.

Bhasin, S., Woodhouse, L. şi Storer, TW (2001). Dovada efectului testosteronului asupra muşchilor scheletici. J Endocrinol, 170, 27-38.

Caminiti, G., Volterrani, M., Iellamo, F., et al. (2009). Efectul tratamentului cu testosteron cu acţiune prelungită asupra capacităţii funcţionale de efort, a performanţei muşchilor scheletici, a rezistenţei la insulină şi a baroreflexului la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 54, 919-927.

Velloso, CP (2008). Reglarea masei musculare de către hormonul de creştere şi IGF-1. Br J Pharmacol, 154, 557-568.

Blau, HM (2008). Terapii celulare pentru distrofia musculară. N Engl J Med, 359, 14031405.

Scime, A. şi Rudnicki, MA (2006). Potenţialul anabolic şi reglarea populaţiilor de celule satelite ale muşchilor scheletici. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 9, 214-219.

Sun, D., Martinez, CO, Ochoa, O., et al. (2009). Reglarea celulelor derivate din măduva osoasă a regenerării muşchilor scheletici. FASEB J, 23, 382-395.

Nagaya, N., Moriya, J., Yasumura, Y., et al. (2004). Efectele administrării de greline asupra funcţiei ventriculare stângi, capacităţii de efort şi pierderea musculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 110, 3674-3679.

Nagaya, N., Itoh, T., Murakami, S., et al. (2005). Tratamentul caşexiei cu grelină la pacienţii cu BPOC. Piept, 28, 1187-1193.

Handschin, C. şi Spiegelman, BM (2008). Rolul exerciţiilor fizice şi al PGC1a în inflamaţie şi boli cronice. Nature, 454, 463-469.

Smith, SA, Williams, MA, Mitchell, JH, et al. (2005). Neuronul aferent sensibil la capsaicină din muşchiul scheletic este anormal în insuficienţa cardiacă. Tiraj, 111, 2056-2065.

Piepoli, MF, Kaczmarek, A. şi Francis, DP (2006). Reducerea muşchiului scheletic periferic şi fiziologia reflexă anormală în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 114, 126-134.

Li, J., Sinoway, AN, Gao, Z., şi colab. (2004). Răspunsurile mecanoreflex musculare şi metaboreflex după infarct miocardic la şobolani. Circulation, 110, 3049-3054.

Middlekauff, HR, Nitzsche, EU, Hamilton, MA, et al. (2001). Controlul mecanoreceptor muscular exagerat al vasoconstricţiei renale reflexe. J Appl Physiol, 90, 17141719.

Gielen, S., Adams, V., Mobius-Winkle, S., et al. (2003). Efectele antiinflamatorii ale antrenamentului fizic în muşchiul scheletic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 42, 861-868.

Mourkioti, F., & Rosenthal, N. (2008). Semnalizarea NF-kB în muşchiul scheletic: perspective de intervenţie în bolile musculare. J Mol Med, 86, 747-759.

Sofie, PM, Gayan-Ramirez, G., Van Den Bergh, A., et al. (2005). Interleukina-6 provoacă insuficienţă miocardică şi atrofie a muşchilor scheletici la şobolani. Circulation, 111, 996-1005.

Killian, K., & Jones, N. (1988). Muşchiul respirator şi dispneea. Clin Chest Med, 9, 237-248.

Jones, G., Killian, K., Summers, E., şi colab. (1985). Forţele musculare inspiratorii şi rezistenţa la încărcare rezistivă maximă. J Appl Physiol, 58, 1608-1615.

Campbell, E., Gandevia, S., Killian, K., et al. (1980). Modificări în percepţia sarcinilor rezistive inspiratorii în timpul curarizării parţiale. J Physiol, 309, 93-100.

Stubbing, D., Ramsdale, E., Killian, K., et al. (1983). Psihofizica forţei musculare inspiratorii. J Appl Physiol, 54, 1216-1221.

Campbell, E., & Howell, J. (1976). Senzaţia de lipsă de aer. Fr. Med Bull, 19, 36.

Roussos, C. şi Macklem, P. (1982). Muşchii respiratori. N Engl J Med, 307, 786797.

Johnson, B., Babcock, M., Suman, Q., şi colab. (1993). Oboseala diafragmatică indusă de efort la oamenii sănătoşi. J Physiol, 460, 385-405.

Hagberg, J., Coyle, E., Carroll, J., şi colab. (1982). Hiperventilaţia la efort la pacienţii cu boala McArdle. J Appl Physiol, 52, 991.

Fregosi, RF, & Seals, DR (1993). Potenţarea hipoxică a răspunsului ventilator la exerciţiul dinamic al antebraţului. J Appl Physiol, 74, 2365-2372.

McCully, K., Mancini, D., & Levine, S. (1999). Spectroscopia de rezonanţă magnetică nucleară: rolul său în furnizarea de informaţii valoroase asupra diverselor probleme clinice. Cufăr, 116, 1434-1441.

Oelberg, D., Evans, AB, Hrovat, MI, et al. (1998). Chemoreflex şi pH-ul muşchilor scheletici în controlul ventilaţiei exerciţiului. J Appl Physiol, 84, 676-682.

Levine, M., Weinstein, J., Diver, D., et al. (1989). Îmbunătăţirea progresivă a rezistenţei vasculare pulmonare după valvuloplastia mitrală percutanată. Circulation, 79, 1061-1067.

Lecarpentier, Y., Coirault, C., Langeron, O., et al. (1999). Dependenţa de încărcare afectată a relaxării diafragmei în timpul insuficienţei cardiace congestive la iepure. J Appl Physiol, 87(4), 1339-1345.

Lecarpentier, Y., Pery, N., Coirault, C., et al. (1993). Alterări intrinseci ale muşchiului diafragmului în cardiomiopatia experimentală. Am Heart J, 126 (3 pct. 2), 770-776.

Lecarpentier, Y., Chemla, D., Blanc, FX, et al. (1998). Mecanica, energia şi cinetica crossbridge-ului diafragmei de iepure în timpul insuficienţei cardiace congestive. FASEB J, 12(11), 981-989.

Ferrari, R., Bachetti, T., Confortini, R., et al. (1995). Receptorii solubili ai factorului de necroză tumorală la pacienţii cu diferite grade de insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 92, 1479-1486.

Arora, N., & Rocheter, D. (1982). Efectul greutăţii corporale şi al muscularităţii asupra masei, grosimii şi suprafeţei musculare a diafragmei umane. J Appl Physiol, 52, 64-70.

Thurlbeck, W. (1978). Diafragma şi greutatea corporală în emfizem. Thorax, 33, 483487.

Lindsay, D., Lovegrove, C., Dunn, M., şi colab. (1992). Anomaliile histologice ale muşchiului diafragmatic pot contribui la dispneea în insuficienţa cardiacă. Circulaţie, 86, 515A.

Tikunov, B., Levine, B., & Mancini, DM (1997). Insuficienţa cardiacă congestivă cronică provoacă adaptări ale exerciţiilor de anduranţă în muşchiul diafragmatic. Circulation, 95, 910-916.

DeSousa, E., Veksler, V., Bigard, X., et al. (2001). Influenţa dublă a bolii şi a sarcinii crescute şi a muşchiului diafragmatic în insuficienţa cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 33, 699-701.

Van Hees, H., vander Heijden, H., Hafmans, T., et al. (2008). Contractilitate afectată şi anomalii structurale în diafragma şobolanilor cu insuficienţă cardiacă congestivă. Int J Cardiol, 128, 326-335.

DaSilva-Lopes, S., Carvalho, F., Campos, G., et al. (2008). Reglarea în jos a expresiei genei Myo-D în mușchiul diafragmei de șobolan cu insuficiență cardiacă. Int J Exp Pathol, 89, 216222.

Robeiro, J., Chiappa, G., Neder, J., et al. (2009). Funcția mușchilor respiratori și intoleranța la efort în insuficiența cardiacă. Curr Heart Fail Rep, 6, 95-101.

McParland, C., Krishnan, B., Wang, Y., și colab. (1992). Slăbiciune musculară inspiratorie și dispnee în insuficiența cardiacă cronică. Am Rev Respir Dis, 146, 467-472.

Hammond, M., Bauer, K., Sharp, J., și colab. (1990). Forța musculară respiratorie în insuficiența cardiacă congestivă. Piept, 98, 1091-1094.

Nishimura, Y., Maeda, H., Tanaka, K., et al. (1994). Forța musculară respiratorie și hemodinamica în insuficiența cardiacă cronică. Cufăr, 105, 355-359.

Ambrosino, N., Opasich, C., Crotti, P., et al. (1994). Modelul de respirație, impulsul ventilator și puterea mușchilor respiratori la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur Respir J, 7, 17-22.

Chua, T., Anker, S., Harrington, D., și colab. (1995). Forța musculară inspiratorie este un factor determinant al consumului maxim de oxigen în insuficiența cardiacă cronică. Brit Heart J, 74, 381-385.

Meyer, FJ, Borst, MM, Zugck, C., și colab. (2001). Disfuncția mușchilor respiratori în insuficiența cardiacă congestivă: corelație clinică și semnificație prognostică. Circulation, 103, 2153-2158.

Frankenstein, L., Meyer, FJ, Sigg, C., și colab. (2008). Este determinarea în serie a forței musculare inspiratorii un marker de prognostic util în insuficiența cardiacă cronică? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 15, 156-161.

Zelis, R., Nellis, SH, Longhurst, J., și colab. (1975). Anomalii ale circulațiilor regionale care însoțesc insuficiența cardiacă congestivă. Prog Cardiovasc Dis, 18, 181-199.

Fixler, D., Atkins, J., Mitchell, J., și colab. (1976). Fluxul de sânge către mușchii respiratori, cardiaci și ale membrelor la câini în timpul exercițiilor graduale. Am J Physiol, 231, 1515-1519.

Musch, T., & Terrell, J. (1990). Flux sanguin diafragmatic crescut în timpul exercițiului submaximal la șobolani cu ICC. Tiraj, 82(suppl III), III-156.

Aubier, M., Trippenbach, T., & Roussous, C. (1981). Oboseala mușchilor respiratori în timpul șocului cardiogen. J Appl Physiol, 51, 499-508.

Wilson, JR, Mancini, DM, McCully, K., și colab. (1989). Detectarea neinvazivă a subperfuziei mușchilor scheletici cu spectroscopie în infraroșu apropiat la pacienții cu insuficiență cardiacă. Tiraj, 80, 1668-1674.

Mancini, DM, Farrell, L. şi Wilson, JR (1992). Validarea spectroscopiei în infraroşu apropiat la om. Circulaţie, 86(suppl I), I-401A (rezumat).

Mancini, D., Nazzaro, D., Ferraro, N., et al. (1991). Demonstrarea dezoxigenării muşchilor respiratori în timpul efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 18, 492-498.

Davies, S., Jordan, S., Pride, N., et al. (1990). Insuficienţa musculară respiratorie la efort în insuficienţa cardiacă cronică. Circulaţie, 82(suppl III), III-24.

Mancini, DM, Henson, D., LaManca, J., et al. (1992). Funcţia muşchilor respiratori şi dispneea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică. Circulation, 86, 909-918.

Aubier, M., Farkas, G., DeTroyer, A., et al. (1981). Detectarea oboselii diafragmatice la om prin stimulare frenica. J Appl Physiol, 50, 538-544.

Mancini, DM, LaManca, J., Levine, S., et al. (1992). Rezistenta musculara respiratorie este scazuta la pacientii cu insuficienta cardiaca. Circulaţie, 86(suppl I), I-515A.

Mancini, DM, Henson, D., LaManca, J., et al. (1995). Beneficiul antrenamentului selectiv al muşchilor respiratori asupra capacităţii de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică. Circulation, 91, 320-329.

Dall'Ago, P., Chiappa, GR, Guths, H., et al. (2006). Antrenamentul muscular inspirator la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi slăbiciune musculară inspiratorie: un studiu randomizat. J Am Coll Cardiol, 47, 757-763.

Weiner, P., Waizman, J., Magadle, R., et al. (1999). Efectul antrenamentului muscular inspirator specific asupra senzaţiei de dispnee şi a toleranţei la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Clin Cardiol, 22, 727-732.

Laoutaris, I., Dritsas, A., Brown, MD, et al. (2004). Antrenamentul muscular inspirator folosind testul de anduranţă incremental ameliorează dispneea şi îmbunătăţeşte starea funcţională la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 11, 480-496.

Laoutaris, ID, Dritsas, A., Brown, MD, şi colab. (2007). Răspunsul imun la antrenamentul muscular inspirator la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 14, 679-685.

Laoutaris, ID, Dritsas, A., Brown, MD, şi colab. (2008). Efectele antrenamentului muscular inspirator asupra activităţii autonome, funcţiei vasodilatatoare endoteliale şi nivelurile de peptide natriuretice procreier N-terminal în insuficienţa cardiacă cronică. J Cardiopulm Rehabil Prev, 28, 99-106.

Chiappa, GR, Roseguini, BT, Vieira, PJ, et al. (2008). Antrenamentul inspirator al muşchilor îmbunătăţeşte fluxul de sânge pentru restabilirea şi exercitarea membrelor pacienţilor internaţi cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 51, 1663-1671.

Borghii-Silva, A., Carrascosa, C., Oliveira, CC, et al. (2008). Efectele descărcării muşchilor respiratori asupra oxigenării muşchilor picioarelor şi asupra volumului sanguin în timpul exerciţiilor de mare intensitate în insuficienţa cardiacă cronică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 294, H2465-H2472.

Beniaminovitz, A., Lang, C., LaManca, J., et al. (2002). Antrenamentul selectiv al muşchilor picioarelor la nivel scăzut ameliorează dispneea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 40, 16021608.

CAPITOLUL 20

# Modificări ale metabolismului cardiac

Linda R. Peterson, Joel Schilling şi Heinrich Taegtmeyer

Acest capitol se bazează pe două concepte largi. Primul concept consideră inima ca un convertor eficient de energie.1 abordează ipoteza că metabolismul energetic defectuos este o cauză a disfuncţiei contractile a inimii (vezi capitolul 7). Al doilea concept consideră insuficienţa cardiacă ca o boală sistemică care începe cu adaptarea şi se termină cu inadaptarea inimii ca răspuns la diferiţi stimuli. Acest capitol acoperă întregul spectru, de la metabolismul energetic alterat până la hipertrofia şi insuficienţa cardiacă. De asemenea, abordează ipoteza că metabolismul nu numai că furnizează energie pentru contracţie, dar generează şi semnale care reglează programele genelor specifice cardiace, inclusiv programele de adaptare şi dezadaptare a inimii la stimulii de mediu (Figura 20-1).

Prin definiţie, energia este capacitatea de a lucra. Transferul de energie include ATP şi fosfocreatina, dar nu se limitează la compuşii fosfataţi bogati în energie. O discuţie despre metabolismul energetic miocardic în insuficienţa cardiacă ar trebui, prin urmare, să includă o scurtă trecere în revistă a transferului normal de energie în inimă, o revizuire a metodelor utilizate pentru a detecta transferul anormal de energie în inimă şi a paradigmelor în evoluţie privind adaptarea metabolică şi inadaptarea inimii în deficienţă. O întrebare inevitabilă este dacă tulburările metabolice sunt cauze sau consecinţe ale insuficienţei cardiace. Răspunsul este clar în cazurile de ischemie miocardică şi în cazurile relativ rare de cardiomiopatii determinate genetic. Răspunsul este mai puţin clar la majoritatea pacienţilor care suferă de cardiomiopatii dilatative.

De-a lungul anilor, s-a speculat că inima aflată în deficienţă este „înfometată de energie (vezi capitolul 7).”2 Deşi spectroscopia 31P-RMN poate detecta deja anomalii metabolice la pacienţii asimptomatici cu cardiomiopatie, conceptul de foamete energetică s-a bazat în

primul rând pe o abordare reducţionistă care se concentrează pe unele dintre reacţiile finale ale creatinelor (de exemplu, reacţiile creatinei). În acest capitol, folosim o perspectivă mai incluzivă care include luarea în considerare a tuturor căilor de metabolizare a energiei. O astfel de abordare pare justificată în lumina (1) strategiilor farmacologice şi chirurgicale emergente îndreptate către schimbarea fluxului de substrat prin căi metabolice specifice, (2) conceptele care apar rapid de semnalizare a receptorului activat de proliferatorul peroxizomului în controlul metabolismului energetic cardiac,3 şi (3) formele de insuficienţă cardiacă inductibile metabolic.

Sistemele complexe şi foarte reglementate de transfer de energie au făcut obiectul unor studii de biochimie pentru cea mai mare parte a secolului trecut4 şi oferă multe

Stimuli

Metabolismul substratului

Semnale Semnale

Glicarea proteinelor
Derivaţi ai acizilor graşi
Producţia de citokine
Program de moarte celulară

*ADAPTARE* *Energie DEZALADAPTARE*

**FIGURA 20-1 Rolul pleiotrop al metaboliţilor în metabolismul energetic, stocarea substratului, structura celulară, semnalizarea celulară, expresia genelor şi apoptoza (moartea celulară programată). Vezi textul pentru discuţie. (Adaptat de la Young ME, McNulty P, Taetgmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabet: Part II. Potential mechanisms. Circulation 2002; 105:1861-1870).**

**FIGURA 20-2 Maşinile metabolice din inimă transformă energia chimică în energie mecanică. Cuplarea strânsă dintre metabolismul substratului energetic şi funcţia contractilă a inimii stă la baza unui sistem de înaltă adaptabilitate şi eficienţă. (Adaptat după Taegtmeyer H. Metabolismul cardiac ca ţintă pentru tratamentul insuficienţei cardiace. Circulation 2004; 110(8): 894-896.)**

iar funcţia este observată în mod obişnuit în practica clinică a cardiologiei (de exemplu, inimile pacienţilor cu un aport scăzut de oxigen [ischemie] prezintă o funcţie contractilă scăzută). În termeni simpli: Condiţia prealabilă a funcţiei contractile normale este fluxul normal de energie, un concept deja cunoscut grecilor antici: navta per, adică „totul este în flux" (Heraclit, 540-475 î.Hr.).

Muşchiul inimii îşi extrage energia din metabolismul oxidativ al combustibililor (pentru revizuire, vezi Taegtmeyer).1 Deoarece inima este capabilă să oxideze o varietate de combustibili biologici, am numit-o „omnivor metabolic". Esenţa metabolismului substratului energetic din inimă este menţinerea unei stări dinamice de echilibru. Muşchiul inimii arde energia chimică (combustibili) şi o transformă în energie fizică (funcţia de pompă). Procedând astfel, inima distribuie energie sub formă de substraturi şi oxigen către restul corpului. De aici conceptul că insuficienţa cardiacă este o boală a transferului de energie afectat, care începe şi se termină cu inima.

Este de la sine înţeles că atunci când capacitatea inimii de a transforma substanţele chimice în energie mecanică este afectată din orice motiv, consecinţele afectează fiecare organ al corpului. Conceptul general conform căruia inima în deficienţă se află într-o stare lipsită de energie ne ajută să înţelegem de ce, într-un număr de studii clinice, agenţii inotropi nu au reuşit să producă un efect benefic pe termen lung. Aceste medicamente îmbunătăţesc simptomele insuficienţei cardiace, dar fac acest lucru în detrimentul consumului de energie cardiacă, care poate fi de aşteptat să înrăutăţească performanţa cardiacă.

Plasticitatea metabolismului cardiac

După cum sa menţionat, inima este capabilă să utilizeze mai mulţi combustibili diferiţi pentru generarea de ATP. Acizii graşi (fie din acizi graşi liberi, fie din trigliceride hidrolizate) sunt substratul principal utilizat, iar glucoza este de obicei un substrat secundar, dar inima poate folosi şi cetone, lactat şi aminoacizi.1-10 Unul dintre principalii determinanţi ai alegerii substratului inimii este disponibilitatea substratului. În condiţii de repaus în stare hrănită şi imediată postprandială, combustibilul pentru respiraţie este influenţat de compoziţia dietei, care afectează atât nivelul hormonilor din sânge, cât şi al substratului. De exemplu, creşterea nivelului de glucoză în plasmă postprandială şi a nivelurilor de insulină cresc absorbţia şi utilizarea glucozei de către inimă. În timpul postului, principalul combustibil al inimii sunt acizii graşi.10 În timpul efortului, cu producţia crescută de lactat, inima creşte consumul de lactat şi glucoză.11 Astfel, există „plasticitatea" metabolismului substratului inimii (adică, poate schimba uşor şi rapid preferinţa de substrat în funcţie de disponibilitatea substratului în condiţii fiziologice). Condiţiile fiziologice speciale influenţează, de asemenea, alegerea substratului şi revenirea la programul genelor fetale şi îmbătrânirea. În starea fetală, inima foloseşte predominant glucoză mai degrabă decât acizi graşi.12 Interesant, inima îmbătrânită este, de asemenea, asociată cu utilizarea predominant de glucoză, mai degrabă decât cu metabolismul acizilor graşi.13 După cum am discutat mai târziu, inima în deficienţă (din cauza cardiomiopatiei idiopatice) foloseşte, de asemenea, predominant glucoză, cum ar fi inima fetală şi îmbătrânită.

Transferul de energie în inimă

Inima transformă energia chimică din substraturile sale în ATP şi apoi foloseşte ATP pentru funcţia celulară. Principala sursă de ATP este fosforilarea oxidativă (vezi capitolul 2). Rata mare de turnover ATP a inimii se reflectă în ratele mari de consum de oxigen ale inimii, densitatea celulară mare a mitocondriilor şi densitatea mare a capilarelor în muşchiul inimii (2500 capilare/mm3 în inimă faţă de 400 capilare/mm3 în muşchiul scheletic roşu). Mitocondriile din muşchiul inimii nu sunt doar mai abundente, dar conţin şi un număr mult mai mare de criste (locaţia enzimelor lanţului respirator) decât mitocondriile altor organe. Studiile clasice asupra ultrastructurii miocardului normal de şobolan au arătat că mitocondriile reprezintă 35,8% din volumul celulelor miocitelor cu un raport mitocondrie/miofibrilă de 0,75. Acest raport creşte în faza incipientă a hipertrofiei induse de constricţia aortică14 şi scade sub valorile normale odată cu prelungirea supraîncărcării presiunii.15 Ultima scădere se datorează unei scăderi a fracţiei de volum a mitocondriilor, în combinaţie cu o creştere a fracţiei de volum a miofibrilelor.16 Mitocondriile izolate din inimii hipertrofiate, nedeficiente, au prezentat o activitate respiratorie crescută, comparativ cu iepurii de control17. mitocondriile de la inimile care suferă de probleme prezintă frecvenţe respiratorii apropiate sau sub valorile normale şi scăderea controlului respirator.18

Deşi nu sunt cunoscute toate mecanismele prin care respiraţia este cuplată cu consumul de energie in vivo, eficacitatea fosforilării oxidative este bine stabilită. De exemplu, un mol de glucoză produce 36 de moli de ATP atunci când este oxidat, în timp ce aceeaşi cantitate de glucoză dă doar 2 moli de ATP când este metabolizată în lactat în condiţii anaerobe. În plus, această glicoliză anaerobă mai puţin productivă este suprimată de oxigen.19 În contextul metabolismului oxidativ, este, de asemenea, bine stabilit că transferul eficient de energie are loc printr-o serie de cicluri conservate de fragmente (Figura 20-3).1 În inimă, aceste cicluri conservate de fragmente încep cu circulaţia însăşi, continuă cu ciclul

procesele metabolice din celulă şi se termină cu ciclul punţilor încrucişate de actină şi miozină. Ciclurile conservate cu fragmente pot fi asemănate cu roţile unei biciclete, deoarece aceste cicluri de energie sunt mult mai eficiente decât căile liniare (de exemplu, glicoliza anaerobă), la fel cum roţile unei biciclete sunt un mecanism mai eficient de locomoţie decât mecanismul mai liniar al mersului.20

Pe lângă conceptul de cicluri interconectate, este o practică convenabilă împărţirea transferului de energie în trei etape (Figura 20-4). Etapa 1 implică absorbţia substraturilor în celulă, conversia lor în acetil-CoA şi oxidarea în ciclul Krebs. Etapa 2 constă în acceptarea finală a electronilor din echivalenţi reducători la oxigen molecular din lanţul respirator, care este cuplată cu refosforilarea ADP la ATP în forţa motrice a protonilor. Etapa 3 este transferul de energie de la mitocondrii la restul celulei pentru activităţi contractile şi alte activităţi. Această împărţire a metabolismului substratului în etape ajută la definirea locurilor în care transferul de energie poate deveni afectat şi la identificarea locurilor potenţiale pentru intervenţia farmacologică. Pe scurt, fiecare etapă poate fi locul unui bloc metabolic care provoacă transferul de energie afectat şi disfuncţie contractilă. De exemplu,

absorbţia deficitară a glucozei este o caracteristică a inimii, în diabetul de tip 120, oxidarea afectată a acizilor graşi cu lanţ lung este o caracteristică a insuficienţei cardiace lipotoxice,21 fluxul ciclului Krebs afectat este o caracteristică a disponibilităţii limitate a cofactorilor pentru anumite dehidrogenaze22 şi afectarea fluxului respirator al lanţului respirator este o caracteristică a fluxului metabolic aerobic în redirecţionarea ischemiei. metabolism.23-24 Aceste concepte vor fi extinse în secţiunea privind adaptarea metabolică şi inadaptarea.

În cele din urmă, în scopuri practice, este de asemenea util să se facă distincţia între controlul şi reglarea metabolismului. Controlul metabolic este puterea de a schimba starea metabolismului ca răspuns la un semnal extern, în timp ce reglarea metabolică este orientată spre menţinerea unei stări interne constante.25 Într-un astfel de sistem, schimbările mari ale fluxului prin căile metabolice corespund unor mici modificări ale concentraţiilor metaboliţilor miocardici.26 Rezultă că situsurile de reglare ale metabolismului sau „pacemaker" nu sunt doar enzimele ţintă, fluxul metabolic27. efectori, dar şi ţinte emergente pentru agenţii farmacologici. Exemplele includ protein kinaza dependentă de 5'-AMP (AMPK) „indicator de combustibil" şi clasa evolutivă de inhibitori parţiali de oxidare a acizilor graşi (şi alte medicamente active metabolic) în managementul bolii cardiace ischemice. În primul caz, AMPK este senzorul primar al încărcăturii energetice în celula mamiferelor.28 Majoritatea efectorilor epuizării ATP intracelulare sunt probabil mediaţi prin această cale kinazei mai degrabă decât prin efectele directe ale nucleotidelor de adenină. AMPK promovează absorbţia glucozei şi oxidarea acizilor graşi cu lanţ lung prin diferite mecanisme29, iar activitatea acestei kinaze poate fi modificată atât în mod acut (de exemplu, sarcină de lucru crescută) cât şi cronic (de exemplu, ischemie şi hipertrofie indusă de supraîncărcare de presiune).

## METODE PENTRU DETECŢIA METABOLISMULUI DE SUBSTRAT DEFECT ÎN INIMA DUPLICĂ

### Asimilarea substratului prin diferenţe arteriovenoase (AV).

La începutul secolului trecut, necesarul de oxigen al inimii mamiferelor a fost stabilit de fiziologul german Hans Winterstein.31 Fiziologul britanic C. Lovatt Evans a studiat efectul diferitelor condiţii mecanice asupra metabolismului gazos şi asupra eficienţei inimii mamiferelor.32 Cu toate acestea, abia după apariţia cateterizării şi canulării cardiace, metabolismul defectuos al energiei coronare a putut eşua în sinusul inimii. fi testat serios. Rezultatele au stabilit ferm că muşchiul inimii îşi extrage energia pentru contracţie din oxidarea substraturilor care furnizează energie33 şi au sugerat că consumul de oxigen este un indice al producţiei de energie. În ciuda eficienţei scăzute a inimii umane în deficienţă, rezultatele au fost dezamăgitoare, deoarece nu s-a observat nicio schimbare calitativă a metabolismului substratului prin măsurarea diferenţelor AV.34 Aceste studii timpurii au descoperit că, la fel ca inima umană normală, inima care defectează în condiţii de post îşi obţinea aproximativ 30% din necesarul de energie din carbohidraţi, 5% din aminoacizi, 7% din corpi cetonici, acizi graşi4 şi 58%. aceste măsurători timpurii ale diferenţelor AV ale substraturilor nu au reuşit să ofere o perspectivă asupra mecanismelor funcţiei cardiace

afectate. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că aceste studii timpurii au fost limitate prin faptul că nu au folosit infuzii de trasare nemarcate radioactiv, cum ar fi palmitatul C-13, care facilitează discriminarea utilizării substratului exogen de substratul endogen.

**Producerea de energie: fosforilarea oxidativă**

**Lanţul respirator**

Mitocondrie

NAD

I-IV

O2

NADH

Ap H+

H+ H+ H+ H+

UCP

„2

**Transportul energiei către şi consumul de către motor: transfer şi utilizare ATP**

Naveta energetică a creatinkinazei

fe*ATP F 0 Pi

sintaza^1.^---

ADP

FURNICĂ

ATP

ADP ''^x'r'PCr"'> ;„."-ADP .—

\ V Contractile

*—1 I 1 lucru*

ATP Cr ATP

CKmito f ckMM

CH 20

**Modificări ale metabolismului cardiac**

**Ciclul Krebs — Acetil-CoA •— Beta-oxidare**

Membrana interioara

Membrana exterioara

**Glicoliza**

piruvat

Acizi graşi liberi

Trigliceridele

Transportor de creatină

SATURARE

Transportor de acizi graşi

Acizi graşi liberi

**Combustibil din alimente: utilizarea substratului  Glucoză**

**FIGURA 20-4 Transferul de energie în miocitul cardiac are loc în trei etape. Fiecare etapă poate fi locul unor tulburări metabolice care cauzează sau însoţesc disfuncţia contractilă a inimii. Prima etapă este absorbţia substratului şi metabolismul (subliniat cu roşu). În această etapă, substraturile sunt descompuse prin Ş-oxidare şi glicoliză pentru a forma acetil coenzima A (CoA), din care ciclul Krebs produce NADH şi CO2. A doua etapă este producerea de energie prin fosforilare oxidativă (subliniată cu albastru). Complexele de lanţ respirator din mitocondrii transferă electroni de la NAHD la oxigen. Acest lucru creează un gradient electrochimic de protoni (Ag H+) în membrana mitocondrială interioară în plus faţă de apă şi NAD. Acest gradient conduce ATP sintaza. Proteinele de decuplare (UCP) folosesc acest gradient electrochimic pentru a crea căldură în loc de ATP. A treia etapă este transferul de energie prin intermediul navetei creatin kinazei (subliniat cu verde). ATP este transferat şi consumat de către ATPaza miofibrilară şi alte reacţii. GLUT, transportor de glucoză; Pi, fosfat anorganic; ANT, adenin nucleotid translocaza; PCr, fosfocreatină; Cr, creatină liberă; CKmit0, izoenzima creatin kinazei mitocondriale; şi CKMM, izoenzima creatin kinazei miofibrilare. (Reprodus cu permisiunea lui Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. NEnglJ Med 2007;356:1 140-1 151.)**

producţie. Studii mai recente de echilibru AV au profitat de această tehnică pentru a evalua absorbţia miocardică şi utilizarea substraturilor exogene versus endogene.12 În plus, unele dintre studiile timpurii ale echilibrului AV ale insuficienţei cardiace nu au evaluat metabolismul substratului la pacienţii cu diabet zaharat sau obezitate concomitent, care ar fi de aşteptat să afecteze livrarea substratului şi, prin urmare, utilizarea substratului miocardic.

Spectroscopie RMN (vezi capitolul 7)

Spectroscopia RMN a fosfaților bogati în energie și a altor compuși biologici detectează spin-ul magnetic al nucleelor atomice și este utilizată pentru a monitoriza modificările conținutului metabolic și îmbogățirea inimii intacte. Nucleele utilizate în mod obișnuit includ 1H, 2H, 13C, 15N, 17O, 31P, 23N și 39K. Spectroscopia 31P RMN este unul dintre cele mai frecvent utilizate tipuri de spectroscopie RMN, care dă vârfuri de rezonanță cantitative distincte pentru esterii monofosfați, fosfați anorganici, fosfocreatina și cei trei atomi de fosfor ai ATP (y-ATP, a-ATP și Ș-ATP). Dimensiunile acestor vârfuri sunt legate de concentrația acestor metaboliți. O scădere a raportului PCr/ATP miocardic apare relativ devreme în insuficiența cardiacă și rezultă dintr-o scădere a funcției transportorului de creatină, ceea ce duce la niveluri mai scăzute de [Cr] și [PCr]. O scădere a raportului PCr/ATP (<1,6) este un predictor al mortalității la pacienții cu cardiomiopatie dilatată (Figura 20-5).35 Scăderea raportului PCr/ATP este, de asemenea, o descoperire timpurie în cardiomiopatia hipertrofică moștenită, chiar și fără hipertrofia ventriculară stângă (LV) sinceră.36 aproximativ 50% în insuficiența cardiacă ușoară până la moderată. Concentrațiile de ADP cresc în insuficiența cardiacă.2 O scădere a nivelului de ATP miocardic apare în general doar în insuficiența cardiacă avansată. O privire de ansamblu asupra evoluției modificărilor metabolismului fosfatului de mare energie create de insuficiența cardiacă (împreună cu modificările metabolismului miocardic și fosforilarea oxidativă) este prezentată în Figura 20-6. Deși majoritatea studiilor clinice 31P RMN ale insuficienței cardiace au măsurat raportul PCr/ATP, este posibil să se cuantifice concentrațiile metaboliților miocardici prin normalizarea semnalului lor RMN la cel al unui standard de concentrație cunoscută.



DCM, PCr:ATP <1,0

CH 20

DCM, PCr:ATP <1,6

DCM, PCr:ATP > 1,6

Funcția cardiacă normală

PCr

*un* *P-ATP*

„Eu 1 1 1 1 1 T“

10 0 -10 -20

Rezonanța magnetică relativă

A frecvență (ppm)

Inima normală

Cardiomiopatie dilatată

**FIGURA 20-6 Metabolismul card iac în insuficiența cardiacă. A, arată modificările generale ale metabolismului substratului miocardic care apar odată cu dezvoltarea insuficienței cardiace (la pacienții nediabetici, neobezi). B, arată modificările induse de insuficiență cardiacă în fosforilarea oxidativă. Există o scădere a producției de energie. C, Demonstrează modificările în metabolismul fosfatului de mare energie. (Reprodus cu permisiunea de la Neubauer S. The failing heart-an engine out of fuel. N EnglJ Med 2007;356:1 140-1 151.)**

**FIGURA 20-5 A, III prezintă de sus în jos: un spectre 31P-RMN la un om normal, un pacient cu cardiomiopatie dilatată, dar un raport favorabil PCr/ATP mai mare de 1,6, un pacient cu cardiomiopatie dilatată și un raport nefavorabil PCr/ATP mai mic de 1,6 și un pacient cu cardiomiopatie severă (scădere PCr/ATP) care a murit în 7 zile de la realizarea acestei imagini. B, O analiză Kaplan-Meier care arată diferențe de prognostic bazate pe PCr/ATP. C, arată imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a unei inimi normale în comparație cu o cardiomiopatie dilatată. (Reprodus cu permisiunea de la Neubauer S. The failing heart-an engine out of fuel. N EnglJ Med 2007;356:1 140-1 151.)**

Spectroscopia 1H-RMN este utilă pentru evaluarea metabolismului acizilor graşi miocardici atât la modelele animale, cât şi la oameni cu insuficienţă cardiacă.37 Spectrele generate de 1H-RMN sunt utilizate pentru a determina depunerea intramiocelulară de trigliceride (spre deosebire de flux). Spectrele sunt achiziţionate dintr-o regiune de interes din septul interventricular pentru a evita contaminarea cu grăsimea epicardică. După cum se arată în Figura 20-7, vârful spectral datorat apei este foarte mare în comparaţie cu vârfurile datorate trigliceridelor miocardice. Cu toate acestea, acordul dintre măsurarea prin spectroscopie 1H-RMN a trigliceridelor miocardice şi metodele biochimice tradiţionale este foarte bun, iar spectroscopia 1H-RMN este reproductibilă. Cantitatea de depunere miocardică de trigliceride se corelează cu creşterea masei ventriculare, remodelarea concentrică şi scăderea funcţiei sistolice regionale (Figura 20-8).37 Această tehnică neinvazivă este deosebit de valoroasă pentru fenotiparea miocardică robustă a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă din diferite cauze şi pentru monitorizarea răspunsurilor la terapiile de modulare metabolică.

Imagistica radionucleară: un focus pe tomografia cu emisie de pozitroni

Urmărirea căilor metabolice cu trasori radionucleari de scurtă durată a găsit aplicaţii clinice mai răspândite decât spectroscopia RMN, în principal în diagnostic şi management.

**FIGURA 20-7 Extrem stânga: Imagine prin rezonanţă magnetică a inimii care arată o regiune de interes în septul ventricular. Spectrele 1H-RMN generate din regiunea de interes sunt lângă imaginea RMN. Cel mai mare vârf este din apă. Picurile trigliceridelor miocardice au fost mărite. (Reprodus cu permisiunea de la Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, et al. Trigliceridele miocardice şi funcţia sistolica la om: evaluare in vivo prin spectroscopie de protoni localizată şi imagistică cardiacă. Magn Res Med 2003;49:417-423.)**

a bolii cardiace ischemice. Deşi tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) poate fi utilizată pentru a evalua metabolismul glucozei miocardice sau a acizilor graşi, SPECT nu poate cuantifica ratele metabolismului miocardic, astfel încât utilitatea sa pentru măsurarea metabolismului a fost limitată. În schimb, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) poate fi utilizată pentru a cuantifica oxigenul miocardic şi metabolismul substratului (vezi şi capitolul 36). În general, în imagistica PET sunt utilizate două tipuri de trasori care emit pozitroni: analogi de substrat derivaţi de generator, cum ar fi [18F]2-deoxi-2-fluoro-D-glucoza (FDG) şi trasori marcaţi cu [11C] derivaţi de ciclotron, cum ar fi [1-11C]-glucoza. Principalele avantaje ale trasoarelor produse cu generator sunt că nu este necesar un ciclotron la faţa locului şi costul este adesea mai ieftin decât trasoarele produse de ciclotron. Principalul avantaj al trasoarelor produse de ciclotron este că (împreună cu modelarea compartimentală) pot oferi informaţii mai cuprinzătoare despre metabolismul miocardic intracelular. Deşi detaliile complete despre toţi trasorii metabolici utilizaţi vreodată sau în

curs de dezvoltare pentru măsurătorile metabolice miocardice depăşesc domeniul de aplicare al acestui capitol, este important de remarcat că din punct de vedere clinic cel mai frecvent utilizat trasor metabolic este FDG. Metoda de calculare a ratelor de metabolism al glucozei miocardice folosind FDG necesită utilizarea unei „constante concentrate" care reprezintă raportul dintre utilizarea 2-deoxiglucozei în raport cu glucoză. Absorbţia şi reţinerea FDG sunt liniare în timp şi urmează cinetica de ordinul zero.38 În scopuri de cercetare, sunt posibile acum măsurători mai detaliate ale metabolismului şi ale soartei intracelulare a substraturilor folosind glucoză, acizi graşi şi lactat marcaţi cu [1-11C], datorită dezvoltării de noi modele compartimentale care sunt utilizate împreună cu curbarea timpului PET şi a curbelor de sânge pentru activitatea miocardică9. de exemplu, clearance-ul acizilor graşi cu lanţ lung marcaţi este biesponenţial, sugerând atât grupuri de rotaţie rapide, cât şi lente.40 Mărimea şi panta componentelor exponenţiale ale curbei timp-activitate 11C reflectă oxidarea imediată şi întârziată a acizilor graşi marcaţi. Cel mai recent, o metodologie concepută pentru a măsura oxidarea trigliceridelor endogene la animale folosind palmitatul [1-11C] şi PET-ul tridimensional s-a dovedit promiţătoare pentru utilizarea potenţială a PET pentru măsurarea neinvazivă a oxidării trigliceridelor endogene.41

Cu toate acestea, cea mai importantă utilizare clinică pentru imagistica PET metabolică este evaluarea viabilităţii miocardice (vezi capitolul 36).42 Răspunsurile regionale în metabolismul substratului la ischemia miocardică pot fi vizualizate în întregime neinvaziv. Baza studiilor de viabilitate este constatarea că miocardul ischemic, necontractil, dar viabil a afectat semnificativ fluxul sanguin, dar are un metabolism normal sau îmbunătăţit al glucozei, datorită unei reveniri la programul genelor fetale.

fluxul (nepotrivirea metabolismului/perfuziei) este standardul de aur actual pentru identificarea disfuncţiei contractile potenţial reversibile cu revascularizare (Figura 20-9).

Rezultatele studiilor PET ale metabolismului miocardic în insuficienţa cardiacă nonischemică la pacienţii neobezi şi nediabetici sunt oarecum mixte, dar în general demonstrează o schimbare către glucoză şi departe de metabolismul acizilor graşi.44 De exemplu, într-un studiu PET al cardiomiopatiei idiopatice umane folosind palmitatul [11C], valoarea medie a controlului LV a acizilor graşi lezologici a fost semnificativă. În cazul insuficienţei cardiace dintr-o cauză diferită (adică, din cauza defectelor genetice în oxidarea acizilor graşi), nu utilizarea totală a acizilor graşi este modificată la fel de mult, cât ratele de p-oxidare a acizilor graşi sunt scăzute.46 În schimb, într-un studiu al cardiomiopatiei hipertrofice datorată unei anumite mutaţii (Asp175A), miocardiocardioxină consumul şi metabolismul acizilor graşi au fost crescute.47 Luate împreună, aceste studii demonstrează că toată insuficienţa cardiacă nu este creată în mod egal în ceea ce priveşte metabolismul miocardic. Cauze diferite duc la modele diferite de preferinţă pentru substratul metabolic miocardic, chiar dacă scăderea funcţiei este comună tuturor. Acest lucru sugerează că modificările metabolice miocardice observate în insuficienţa cardiacă nu sunt doar ca răspuns la modificările funcţionale. Mai mult, sugerează că noile strategii de tratament care

vizează îmbunătăţirea metabolismului miocardic vor trebui să fie individualizate în funcţie de modelul metabolic specific unei anumite cauze de insuficienţă cardiacă.

Tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu medicamente standard pentru insuficienţă cardiacă care vizează axa neurohormonală poate avea, de asemenea, efecte asupra metabolismului şi energiei miocardice. De exemplu, p-blocantul carvedilol duce la o scădere uşor detectabilă a absorbţiei de acizi graşi de către inimă şi la o creştere a absorbţiei de glucoză, sugerând o dependenţă crescută de glucoză, un substrat care furnizează energie. Terapia cu inhibitori ai ECA a părut, de asemenea, să îmbunătăţească energia miocardică în insuficienţa cardiacă. Descoperirile sunt în concordanţă cu conceptul unei modificări a proprietăţilor biologice ale inimii umane care defectează cu p-blocare, care include preferinţa de substrat48 şi îmbunătăţirea eficienţei cardiace indusă de substrat.49.

**FIGURA 20-9 Evaluarea viabilităţii miocardice. Imaginile de tomografie cu emisie de pozitroni (PET) cu axa scurtă de sus arată absorbţia FDG în toate segmentele miocardice, în concordanţă cu metabolismul intact al glucozei. Imaginile de jos arată o perfuzie semnificativ scăzută în peretele inferior (săgeţi albe) evaluată prin absorbţia de taliu-201. Demonstrarea absorbţiei crescute a FDG şi a fluxului coronarian normal sau scăzut (nepotrivire metabolism/perfuzie) este standardul de aur actual pentru identificarea disfuncţiei contractile potenţial reversibile cu revascularizare. (Reprodus cu permisiunea de la Cornel JH, Bax JJ, Fioretti PM, et al. Prediction of improvement of ventricular function after revascularization. 18F-fluorodeoxyglucose single-photon emission computer tomography versus low-doze dobutamin echocardiography. Eur HeartJ 1997;18(6):94.)1**

Analize de transcriere

O altă dimensiune în evaluarea tulburărilor metabolice care stau la baza insuficienţei cardiace este evaluarea expresiei genelor în probele de biopsie miocardică. Cu excepţia afecţiunilor rare, cum ar fi boala de stocare a glicogenului şi bolile cardiace lipotoxice (vezi discuţia ulterioară), histologia şi imunocitochimia au o utilitate limitată ca instrumente pentru diagnosticarea tulburărilor metabolice ale inimii insuficienţe. După cum sa subliniat anterior, utilizarea diferenţelor AV, 31P-NMR şi PET au scos la lumină o serie de defecte în metabolismul substratului energetic. Aceste descoperiri şi conceptul de înfometare energetică a inimii care defectează sunt acum baza pentru studii ulterioare care examinează expresia genei cardiace a regulatorilor cheie în metabolismul substratului energetic. Mai mult decât atât, apariţia RT-PCR cantitativă şi a matricelor de expresie genică ţintită au facilitat o evaluare mai completă a modificărilor exprimării genice metabolice în inima în deficienţă.

În concordanţă cu reducerea observată a capacităţii de oxidare a acizilor graşi în insuficienţa cardiacă din cardiomiopatia dilatată, expresia ARNm a enzimelor care mediază metabolismul acizilor graşi cu lanţ lung este reglată în jos50-51 (Figura 20-10). Reglarea în jos similară a expresiei genelor care codifică enzimele de oxidare a acizilor graşi este observată în modelele animale de hipertrofie şi insuficienţă cardiacă.52

Multe dintre genele pentru proteinele de absorbţie şi oxidare a acizilor graşi sunt reglate de receptorul nuclear activat de receptorul peroxizomal proliferator a (PPARa).53 Acest factor de transcripţie formează un heterodimer cu receptorul retinoic X a (RXRa) şi complexe cu coactivatori, cel mai proeminent PGC1a.54 Unul dintre liganzii naturali pentru PPARa a fost determinat recent: glicerol-3-fosfocolină; cu toate acestea, alte fragmente de acizi graşi pot fi, de asemenea, capabile să activeze acest receptor nuclear. În modelele animale de hipertrofie cardiacă, expresia genelor şi activitatea de legare la ADN a PPARa

**FIGURA 20-10 Reglarea în jos a enzimelor metabolismului acizilor graşi cu lanţ lung la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. Nivelurile de ARNm şi proteine ale enzimei FAO în ventriculul stâng din inimile umane defectuoase. A, Autorradiografii reprezentative ale analizei blot de Nord (sus) şi de Vest (două rânduri de jos) din ventriculul stâng a doi martori (C) şi a doi subiecţi cu insuficienţă cardiacă. B, Barele reprezintă nivelurile medii de ARNm sau proteine la starea de echilibru prezentate ca unităţi arbitrare (AU), normalizate (= 100) la control (bare solide) şi standardizate la semnalul obţinut cu o sondă de ARNr 18S sau la proteina totală (proteina MCAD). Barele haşurate indică insuficienţă cardiacă; cTNI, troponina cardiacă I. ^ Diferenţă semnificativă (P <.5) faţă de valorile de control. (Reprodus cu permisiunea de la Sack MN, Rader TA, Park S şi colab. Expresia genei enzimei de oxidare a acizilor graşi este reglată în jos în inima în deficienţă. Circulation 1996;94:2837-2842.)**

scade la fel ca şi expresia diferitelor enzime implicate în p-oxidarea,53 sugerând un posibil mecanism transcripţional pentru ratele diminuate de oxidare a acizilor graşi. Aceste observaţii sunt în concordanţă cu datele care demonstrează că PPARa este reglat în jos în inima umană în deficienţă.55 În plus faţă de PPARa, inima exprimă, de asemenea, niveluri ridicate ale receptorilor nucleari PPARp/8 şi ERRa. Deşi reglarea acestor factori de transcripţie în insuficienţa cardiacă este mai puţin clară, atât PPARp/8, cât şi ERRa suprareglează multe dintre aceleaşi gene de oxidare a acizilor graşi ca PPARa.56 În plus, PPARp/8 şi ERRa sunt distincte de PPARa prin faptul că induc gene implicate în captarea glucozei şi, respectiv, fosforilarea oxidativă mitocondrială. Şoarecii care supraexprimă PPARp/8 în miocard sunt rezistenţi la cardiomiopatia indusă de dietă bogată în grăsimi şi prezintă o protecţie crescută faţă de leziunile de reperfuzie ischemică.56 În contrast, animalele cu o deleţie specifică cardiacă a PPARp/8 dezvoltă cardiomiopatie.57 Aceste date sunt în concordanţă cu conceptul că programele transcriptice induse de PPARp/8 sunt cardioprotectoare. ERRa joacă, de asemenea, un rol protector atunci când inima este expusă

la stres, cum ar fi suprasolicitarea presiunii, așa cum este evidențiată de dezvoltarea rapidă a insuficienței cardiace la șoarecii knock-out ERRa supuși benzării aortice.58 Dovezi recente sugerează, de asemenea, că căile reglate de RRa sunt reglate în jos la oamenii cu insuficiență cardiacă.59

Spre deosebire de acizii grași cu lanț lung, reglarea transcripțională a metabolismului glucozei în insuficiența cardiacă este mai puțin înțeleasă. Hipertrofia cardiacă este asociată cu o dependență crescută de oxidarea glucozei60, în timp ce cardiomiopatia de ultimă oră este asociată cu scăderea absorbției de glucoză.61 Studii recente sugerează că transportatorii de glucoză 1 și 4 sunt ambii regulați în jos la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal la nivel transcripțional. În același model, activitățile 3-fosfoglicerat kinazei și piruvat kinazei au fost, de asemenea, subreglate62, în concordanță cu o afectare a utilizării glucozei în etapele ulterioare ale insuficienței cardiace. Astfel, nu numai că diferitele cauze ale insuficienței cardiace afectează profilul metabolic al substratului inimii, ci și severitatea insuficienței cardiace îl afectează.

În plus față de modificările nivelurilor de transcriere ale enzimelor care reglează metabolismul substratului energetic, genele care controlează transferul fosfaților cu energie înaltă prin membrana mitocondrială interioară prezintă, de asemenea, modificări ale inimii în deficiență. De exemplu, un raport recent a arătat o reglare în jos a translocatorului 1 de nucleotide de adenină (ANT1) într-un model de rozătoare de insuficiență cardiacă cronică. inimă insuficientă, modificările în expresia regulatorilor căilor de transfer de energie sunt probabil care contribuie la progresia disfuncției contractile.

Transcrierile pentru proteinele mitocondriale sunt, de asemenea, scăzute în inima în deficiență. De exemplu, într-un model de șoarece de insuficiență cardiacă, transcriptele genelor codificate de ADN mitocondrial, inclusiv subunitățile complexului I (ND1, 2, 3, 4, 4L și 5), complex III (citocrom b), complex IV (citocrom oxidază) și ARNr (12S și 16S) sunt toate scăzute. Aceste modificări transcripționale au fost însoțite de modificări ale activității enzimatice a complexelor I, III și IV.65 Aceste constatări sunt în concordanță cu alte observații privind scăderea respirației mitocondriale în inima umană defectuoasă și structura și funcția mitocondrială defecte la modelele animale de insuficiență cardiacă. metabolismul acizilor grași,50 nu se poate determina cu certitudine dacă mitocondriile joacă un rol primar sau secundar în contribuția la insuficiența cardiacă.

Reglarea genelor implicate atât în oxidarea acizilor grași, cât și în capacitatea/biogeneza oxidativă mitocondrială este controlată de coactivatorii receptorilor nucleari PGC-1a și-p.67 Aceste proteine sunt foarte exprimate în inimă, unde direcționează expresia genelor prin interacțiuni cu receptorii nucleari (PPARa, PPARp/8, ERRa) și factorii de transcripție ai receptorului nenuclear (NRF-21/2, NRF-21/2, NRF-21). Natura foarte inductibilă a acestor proteine le permite să reprogrameze rapid metabolismul ca răspuns la o varietate de factori de stres. Atât la om, cât și la modelele animale de hipertrofie și insuficiență cardiacă din cardiomiopatie dilatată coactivatorii PGC-1 sunt reglați în jos. Acest lucru este susținut în continuare de observația că șoarecii lipsiți de ambele izoforme PGC-1 mor din cauza insuficienței cardiace devreme în viață.68 Astfel, deși o schimbare metabolică către

metabolismul glucozei şi departe de metabolismul acizilor graşi poate fi într-un fel adaptativă (de exemplu, metabolismul glucozei este mai eficient în oxigen decât metabolismul grăsimilor), o scădere marcată a metabolismului acizilor graşi pare a fi dezadaptată. Scăderea metabolismului acizilor graşi poate fi dăunătoare, deoarece inima poate produce mai mult ATP din fiecare acid gras cu lanţ lung în comparaţie cu fiecare moleculă de glucoză. Aşadar, o reducere semnificativă a enzimelor miocardice a acizilor graşi şi a metabolismului acizilor graşi ar duce la o producţie mai mică de energie pentru inima aflată în defecţiune.

Analiza genomică

Analiza genomică a enzimelor metabolismului lipidic are potenţialul de a contribui atât la diagnosticul, cât şi la prognosticul insuficienţei cardiace. Cel puţin o duzină de tulburări moştenite separate ale p-oxidării acizilor graşi mitocondriali au fost descrise la om (Tabelul 20-1).69 Manifestările clinice severe ale acestor erori înnăscute în enzimele oxidante ale acizilor graşi umani includ cardiomiopatia dilatată şi moartea subită, subliniind importanţa normală a inimii acizilor graşi. deficit de acil-CoA dehidrogenază (MCAD) cu lanţ mediu. În plus, s-a demonstrat că polimorfismele genei PPARa influenţează creşterea LV umană

**TABELUL 20-1 I Defecte ale oxidării acizilor graşi mitocondriali**

Defect de oxidare a acizilor graşi

Deficienţă de CPT musculară (CPT II la adulţi).

Deficienţă hepatică CPT (CPT I).

deficit de MCAD

deficit de LCAD

Deficienţă ETF

ETF: deficienţă QO

Deficienţă SCAD

deficit de LCHAD

Defect de transport al carnitinei

Deficit de 2,4-dienoil-CoA reductază

Deficit de CPT hepatomuscular (CPT II infantil).

Deficit de carnitină/acilcarnitin translocază

deficit de SCHAD

Adaptat după Coates PM, Tanaka K. Molecular basis of mitochondrial fatty acid oxidation defects. J Lipid Res 1992;33:1099-1110.

Abrevieri: CPT, carnitin palmitoiltransferaza; CPTII, carnitin palmitoiltransferaza II; CPTI, carnitin palmitoiltransferaza I; MCAD, acil-CoA dehidrogenază cu lanţ mediu; LCAD, acil-CoA dehidrogenază cu lanţ lung; ETF, flavoproteină cu transfer de electroni; QO, ubichinona oxidoreductază; SCAD, acil-CoA dehidrogenază cu catenă scurtă; LCHAD, 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenază cu lanţ lung; SCHAD, 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenază cu lanţ scurt.

**320 ca răspuns la efort şi hipertensiune arterială71 şi pentru a modifica răspunsul la p-blocante la pacienţii cu infarct miocardic recent.72 Caracterizarea ulterioară a impactului fenotipic al polimorfismelor din proteinele reglatoare metabolice are potenţial prognostic şi terapeutic pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă.**

CH 20

ADAPTARE METABOLICA SI DEFALADAPTARE A INIMII

Poate una dintre cele mai interesante evoluţii în domeniul metabolismului cardiac este recunoaşterea faptului că inima posedă mecanisme definite de adaptare la stimulii externi. Stimulii sustinuti si/sau multipli pot duce, de asemenea, la remodelarea metabolica si inadaptarea inimii.

Paşi care duc la remodelarea metabolică

Studiile efectuate în preparate izolate pentru inimă perfuzată au arătat că inima răspunde la schimbările din mediul său redirecţionând fluxurile de substrat prin acele căi care sunt cele mai eficiente energetic într-un anumit mediu metabolic sau fiziologic. Exemple sunt suprimarea oxidării glucozei atunci când există o sursă de acizi graşi şi, invers, suprimarea oxidării acizilor graşi cu lanţ lung în prezenţa unor concentraţii mari de glucoză şi insulină.5 O creştere acută a sarcinii de lucru a inimii are ca rezultat mobilizarea şi oxidarea instantanee a glicogenului şi trecerea de la carbohidrati şi carbohidrati ca combustibil principal (la glucoză) ca combustibil principal. respiraţie.73 În inimă, in vivo, această schimbare este legată de o eficienţă mai mare a conversiei energiei.74

Modificările susţinute în mediul inimii, cauzate de modificarea aportului de substrat sau de modificarea presiunii VS, induc schimbări specifice izoformei în proteinele sarcomrice şi metabolice.75 Modificările calitative şi cantitative ale expresiei genelor metabolice duc la o trecere de la grăsime la glucoză în inima hipertrofiată şi atrofiată. pentru respiraţie,77 modificări care sunt orchestrate cel puţin parţial prin expresia alterată a genelor metabolice.

Natura dinamică a acestei oscilaţii între utilizările diferitelor substraturi nu este întotdeauna apreciată. După cum sa subliniat anterior, această adaptare poate fi fie acută (alterări ale proteinelor preexistente) fie cronică (alterări ale expresiei genelor, remodelare), în funcţie de intensitatea şi durata stimulului. În timp ce această modificare

metabolică poate fi inițial adaptabilă la un stimul pe termen scurt, ea poate avea, de asemenea, efecte dăunătoare pe termen lung și poate duce la disfuncție contractilă și eșec (inadaptare).

Hipertrofie de la suprasarcina de presiune

Impactul sarcinii de lucru asupra metabolismului cardiac, expresiei genelor și funcției a fost studiat intens. Modificările sarcinii de lucru asupra inimii au efecte atât acute, cât și cronice asupra metabolismului miocardic. Când volumul de muncă este crescut, inima răspunde rapid prin creșterea fluxului de carbon prin căile metabolice. Procedând astfel, inima echilibrează ratele reacțiilor de generare a energiei (de exemplu, fosforilarea oxidativă) cu cea a reacțiilor consumatoare de energie (de exemplu, ciclul încrucișat). Mai precis, creșterea sarcinii de lucru asupra inimii are ca rezultat rapid absorbția crescută de glucoză, glicogenoliza, fluxul glicolitic și oxidarea piruvatului (fie că provine din glucoză extracelulară, lactat extracelular sau glicogen intracelular), cu un efect redus asupra oxidării acizilor grași.78

Dacă sarcina de lucru crescută asupra inimii este susținută, inima răspunde cu modificări caracteristice ale morfologiei, mărimea celulelor și expresia genelor (de exemplu, reexprimarea genelor fetale), în paralel cu un proces de remodelare metabolică. În termeni generali, inima hipertrofiată crește dependența sa de glucoză ca combustibil, în timp ce scade oxidarea acizilor grași.79 Această reglare în creștere a metabolismului glucozei are loc chiar înainte de o creștere a masei VS.80 În mod oarecum neașteptat, cu o scădere susținută a sarcinii de lucru, inima răspunde, de asemenea, printr-o reglare în sus a metabolismului glucozei, care are ca rezultat o schimbare susținută a metabolismului glucozei. remodelare metabolică și într-o trecere de la un combustibil mai puțin eficient din punct de vedere energetic (acizi grași) la unul mai eficient din punct de vedere energetic (glucoză) pentru respirație.

Două întrebări importante apar atunci când se analizează adaptarea metabolică a inimii hipertrofiate. (1) Care este mecanismul pentru comutarea substratului și (2) de ce are loc schimbarea substratului? În trecut, studiile mecaniciste ale comutării substratului s-au concentrat pe reglarea complexului de piruvat dehidrogenază (PDC). Dovezile recente sugerează, totuși, că receptorul nuclear PPARa joacă un rol cheie de reglementare în schimbarea substratului,81 în timp ce activitatea PDC rămâne relativ neafectată ca răspuns la suprasolicitarea presiunii susținute. PPARa se leagă de promotorul și, ulterior, induce transcrierea mai multor gene care codifică proteinele implicate în metabolismul acizilor grași. Acestea includ translocaza acizilor grași (FAT/CD36), proteina de legare a acizilor grași specifică inimii (hFABP), acil-CoA sintetaza I (ACSI), malonil-CoA decarboxilaza (MCD), carnitin palmitoiltransferaza I (mCPTI) specifică mușchilor, acil-CoA dehidrogenază cu lanț mediu (MCAD) și (CoA-dehidrogenază lungă). PPARa este el însuși activat de acizii grași, formând astfel un mecanism pozitiv de feed-forward pentru oxidarea acizilor grași indusă de acizii grași. Supraîncărcarea de presiune reprimă acest mecanism prin scăderea expresiei PPARa în sine și a coactivatorului său, PGC1. Activitatea de legare a PPARa-ADN este, de asemenea, redusă prin modificarea covalentă (fosforilare) ca răspuns la

suprasolicitarea de presiune. Rezultatul este scăderea expresiei genelor de metabolizare a acizilor graşi în inima hipertrofiată şi, prin urmare, scăderea capacităţii de oxidare a acizilor graşi. În plus, câţiva alţi factori de transcripţie (de exemplu, Sp1, Coup-TF) cunoscuţi a fi activaţi în răspunsul la suprasarcina de presiune au fost implicaţi în reprimarea genelor de oxidare a acizilor graşi.82 Ceea ce este mai puţin clar este mecanismul prin care dependenţa de glucoză ca combustibil metabolic creşte în inima hipertrofiată. O posibilitate este ca oxidarea crescută a glucozei să fie rezultatul scăderii oxidării acizilor graşi printr-un mecanism care îl completează pe cel descris acum aproape 40 de ani de Randle şi grupul său.7 În inima normală, acizii graşi suprimă oxidarea glucozei într-o măsură mai mare decât glicoliza, iar glicoliza într-o măsură mai mare decât absorbţia glucozei. În schimb, glucoza suprimă şi oxidarea acizilor graşi5 printr-un mecanism care implică inhibarea indusă de malonil-CoA a proteinei transportoare de acizi graşi CPTI83. atenuat.85 Prin urmare, există o pierdere de coordonare între oxidarea glucozei şi glicoliză. Alţi factori potenţiali implicaţi în utilizarea crescută a glucozei ca răspuns la suprasolicitarea presiunii includ scăderea expresiei PDK4 (o genă ţintă PPARa), activarea cronică a AMPK şi nivelurile citosolice crescute de Ca2+.86

De ce apare schimbarea substratului în inima hipertrofiată? O explicaţie clasică pentru acest fenomen este la nivel energetic. Glucoza este o sursă de energie mai eficientă în comparaţie cu acizii graşi (adică, mai mult ATP generat per O2 consumat). Acest lucru este deosebit de important atunci când cererea de oxigen depăşeşte oferta de oxigen, aşa cum poate fi cazul în

inimă hipertrofiată. Mai mult, există dovezi care sugerează că ATP derivat din glicolitic este utilizat de preferinţă de canalele ionice, ale căror activităţi sunt crescute în inima hipertrofiată. Cu toate acestea, schimbarea substratului poate avea roluri dincolo de funcţia sa stereotipă ca furnizor de ATP, creând potenţial semnale esenţiale în cardiomiocitul necesare pentru adaptare şi remodelare. De exemplu, aşa cum sa menţionat anterior, acizii graşi afectează expresia mai multor gene ţintă prin activarea factorului de transcripţie. Lucrările efectuate în ficat ca sistem model pentru transcripţia genetică controlată metabolic au arătat că metaboliţii glucozei modifică expresia unor gene specifice, cum ar fi piruvat kinaza, acetil CoA-carboxilaza a şi sintetaza acizilor graşi.87 Factorii de transcripţie specifici sensibili la glucoză (de exemplu, SP1, USF) devin activaţi/reversibili prin modificarea covalentă a fosfoglicozei. metaboliţii de glucoză se acumulează în interiorul celulei.88 Aceşti factori de transcripţie sunt prezenţi în inimă şi ambii sunt activaţi ca răspuns la suprasolicitarea presiunii.75 Se acumulează dovezi pentru implicarea lor în inducerea mai multor gene fetale.89 De asemenea, s-a sugerat că glucoza este implicată în inducerea factorilor de creştere şi activarea factorilor de translaţie şi, prin urmare, poate fi implicată în răspunsul trofic la supraîncărcare. Într-adevăr, supraexprimarea specifică inimii a GLUT1 sau eliminarea hFABP în inimă are ca rezultat schimbarea substratului şi hipertrofie cardiacă, sugerând că utilizarea crescută a glucozei este suficientă pentru a declanşa răspunsul hipertrofic.90

După cum s-a subliniat anterior, se pare că adaptarea metabolică, inclusiv trecerea la utilizarea glucozei, poate fi importantă pentru inimă nu numai ca mijloc de generare eficientă de ATP, ci şi pentru generarea de semnale intracelulare implicate în răspunsul hipertrofic la suprasolicitarea presiunii. PPARa joacă un rol cheie în această schimbare a substratului, deoarece activarea PPARa în inima hipertrofiată previne reglarea scăderii oxidării acizilor graşi şi blochează dependenţa crescută de glucoză ca răspuns la supraîncărcarea presiunii la şobolani.91 O astfel de activare a PPARa duce la disfuncţie contractilă în inima hipertrofiată, susţinând ideea că trecerea la presiunea excesivă a inimii este esenţială pentru menţinerea funcţiei de contractare a presiunii în inimă pentru a menţine presiunea excesivă. Mai mult, inducerea a-actinei scheletice a genei fetale a fost abolită prin activarea PPARa. Activarea acestei proteine contractile ca răspuns la suprasolicitarea presiunii s-a dovedit anterior a fi dependentă de activarea factorului de transcripţie care detectează glucoză, Sp1. În ciuda blocării adaptării metabolice şi a expresiei genelor, răspunsul trofic la suprasolicitarea presiunii nu a fost afectat de activarea PPARa.91 Dependenţa crescută de metabolismul glucozei miocardice pare, aşadar, esenţială pentru menţinerea funcţiei contractile şi răspunsul trofic iniţial adaptativ la suprasolicitarea presiunii.

## REMODELARE METABOLICĂ A INIMII ÎN OBEZITATE, REZISTENTĂ LA INSULINO ŞI DIABET

### Adaptarea şi inadaptarea inimii în obezitate

Există o conştientizare tot mai mare a legăturii dintre obezitate şi bolile cardiovasculare (vezi capitolul 22) şi remodelarea cardiacă în obezitate.92 Obezitatea este o preocupare în creştere de sănătate publică şi afectează aproximativ o treime din populaţia SUA şi un procent din ce în ce mai mare la nivel mondial. Obezitatea este, de asemenea, un factor de risc major pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace. Se estimează că între 11% şi 14% din totalul insuficienţei cardiace se datorează numai obezităţii şi că un procent mult mai mare din totalul insuficienţei cardiace se datorează obezităţii şi comorbidităţilor sale frecvente, diabet, hipertensiune arterială şi boli coronariene. Acesta nu este un concept nou. „Grăsimea în toate locurile greşite”94 a fost deja descrisă de Virchow, care a observat în Patologia sa celulară că „degenerarea grasă autentică (metamorfoza) a inimii este o transformare reală a substanţei sale, care are loc în interiorul fibrelor.”95 Deşi metamorfoza grasă cardiacă extremă (adipositas cordis), manifestată printr-o inimă atât de rară în apă, este relativ rar îmbogăţită. afectarea metabolismului trigliceridelor miocardice şi a acizilor graşi la o scară mai modestă pare să aibă, de asemenea, efecte dăunătoare asupra funcţiei inimii.96

„Lipotoxicitatea” în sens general descrie efectele absorbţiei excesive de acizi graşi de către inimă. Când a fost descrisă pentru prima dată pe modele animale, totuşi, lipotoxicitatea se referea la o cale specifică în care absorbţia crescută a acizilor graşi a depăşit p-oxidarea şi a condus la depunerea de acizi graşi, producţia de ceramide, creşterea activităţii iNOS şi apoptoză. Oxidarea excesivă a acizilor graşi poate juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea disfuncţiei cardiace legate de obezitate prin căi care nu duc la apoptoză. De exemplu, un

studiu asupra şoarecilor db/db a arătat că oxidarea crescută a acizilor graşi miocardici precede disfuncţia contractilă, sugerând că oxidarea excesivă a acizilor graşi poate contribui la disfuncţie. Un model de şoarece cu supraexpresia transgenică a unei proteine de transport de acizi graşi în inimă a demonstrat, de asemenea, o oxidare crescută a acizilor graşi cardiaci, conducând la disfuncţia cardiacă diastolică.98 Generarea excesivă de radicali liberi din procesele oxidative în general poate contribui la manipularea disfuncţională a calciului şi la disfuncţia mai degrabă decât la disfuncţia indusă de apoptoză.

La om, există tot mai multe dovezi că modificările metabolismului acizilor graşi miocardici însoţesc scăderea funcţiei cardiace. Depunerea de grăsime a fost demonstrată în examinarea patologică a inimii umane eşuate de la pacienţi obezi şi diabetici.100 Această depunere de grăsime poate fi acum măsurată in vivo în mod neinvaziv, utilizând 1H-RMN, aşa cum a fost descris anterior.37 Depunerea de grăsime poate fi reversibilă, aşa cum a arătat într-un studiu pe pacienţi obezi, diabetici, plasaţi pe o dietă foarte scăzută în calorii, însoţită de o dietă foarte scăzută în calorii, însoţită de o dietă foarte scăzută în calorii. îmbunătăţirea funcţiei diastolice.101 Cu toate acestea, rămâne neclar dacă depunerea lipidelor în sine are ca rezultat disfuncţie cardiacă umană sau dacă este un marker al unui mediu metabolic alterat şi al metabolismului metabolic miocardic care duce la disfuncţie. Obezitatea şi comorbiditatea sa frecventă, rezistenţa la insulină, sunt, de asemenea, asociate cu absorbţia, utilizarea şi oxidarea crescută a acizilor graşi miocardici la femeile tinere asimptomatice, fără disfuncţie sistolică cardiacă clară, în comparaţie cu controalele potrivite în funcţie de vârstă. chirurgie sau terapie dietetică) îmbunătăţeşte, de asemenea, anomaliile metabolice ale întregului corp, disfuncţia cardiacă diastolică şi, ocazional, funcţia sistolică.104 Faptul că pierderea în greutate are ca rezultat o îmbunătăţire a disfuncţiei diastolice şi uneori sistolice sugerează că la om, apoptoza nu este probabil mecanismul predominant prin care obezitatea provoacă insuficienţă cardiacă.

Adaptarea şi inadaptarea inimii în diabet

Deşi întrebarea dacă există o cardiomiopatie specifică diabetului a fost dezbătută de zeci de ani (vezi capitolul 26), există tot mai multe dovezi că diabetul are efecte dăunătoare.

efecte asupra funcţiei cardiace care nu sunt explicate de bolile coronariene sau de altă natură cardiacă. Pacienţii cu diabet zaharat au un risc crescut de insuficienţă cardiacă congestivă pe parcursul vieţii106 şi sunt suprareprezentaţi în bazele de date mari de insuficienţă cardiacă.107 Alte dovezi pentru o „cardiomiopatie diabetică” la oameni includ o serie de observaţii morfologice, funcţionale, energetice şi biochimice. Mai mult, bolile de inimă în general reprezintă principala cauză de deces în rândul pacienţilor cu diabet zaharat. Această boală cardiacă în exces se observă atât la pacienţii cu tip 1, caracterizaţi prin afectare severă sau absenţa secreţiei de insulină, cât şi la pacienţii cu tip 2, caracterizat printr-o combinaţie de rezistenţă la insulină a ţesutului periferic şi secreţie compensatoare inadecvată de insulină. Rezistenţa la insulină este o caracteristică a ambelor tipuri de diabet.

Prevalenţa diabetului de tip 2 a crescut dramatic în paralel cu epidemia de obezitate.75-108 Astfel, adaptarea inimii în diabet merită discuţii suplimentare. Există o depresie a oxidării

glucozei în inima diabeticului. Acest lucru se datorează probabil inhibării PDC. Activitatea PDC este afectată atât de modularea alosterică, cât şi de modificarea covalentă. În starea diabetică, utilizarea crescută a acizilor graşi şi a corpului cetonic are ca rezultat creşterea nivelurilor intramitocondriale de acetil-CoA, care inhibă alosteric PDC. Mai mult, activarea PPARa de către acizii graşi induce piruvat dehidrogenază kinaza 4 (PDK4), care fosforilează şi inhibă PDC.91 În ciuda adaptării metabolice opuse aparent, inima în diabet prezintă expresia genică a izoformelor miozinei, care este similară cu cea a inimii supraîncărcate cu presiune, în special în cazul acestor feti, expresia supraîncărcării presiunii este propusă. datorită creşterii metaboliţilor de glucoză în cardiomiocite implicate în inducerea genelor fetale. La prima vedere acest lucru nu pare să fie în concordanţă cu profilul metabolic al inimii diabetice. Cu toate acestea, dacă există hiperglicemie, viteza de transport a glucozei în inimile animalelor diabetice este adesea similară cu cea a animalelor normale, deoarece utilizarea substratului este foarte dependentă de concentraţia substratului plasmatic. Datorită atenuării severe a oxidării piruvatului, ratele de oxidare a glucozei sunt mai mici decât ratele de absorbţie a glucozei, ducând la acumularea intermediarilor glicolitici în inimă în timpul diabetului. Astfel, în diabet, captarea şi oxidarea glucozei miocardice nu sunt la fel de strâns cuplate ca în inima normală, ceea ce are consecinţe asupra expresiei genelor cardiace.

Este, de asemenea, foarte evident că diabetul este atât de mult o tulburare a metabolismului acizilor graşi cât este o tulburare a metabolismului glucozei.110 La fel ca în starea de post, inima normală oxidează predominant acizii graşi.111 În mediul diabetic, disponibilitatea crescută a acizilor graşi este însoţită de rate şi mai mari de acizi graşi care susţin oxidarea conceptului actual. în inima diabeticului se datorează activării PPARa şi inducţiei ulterioare a enzimelor de oxidare a acizilor graşi reglate de PPARa.113 De exemplu, inducerea MCD în inima şobolanilor diabetici induşi de streptozotocină (un model de diabet zaharat de tip I) joacă probabil un rol în scăderea nivelurilor de malonil-CoA (un inhibitor al endocrinilor şi mitocodricilor) crescute. oxidarea acizilor graşi.114 Modelele de diabet de tip 2 demonstrează şi o creştere a oxidării acizilor graşi miocardici la o vârstă fragedă şi a acumulării de lipide la vârste mai înaintate.115 După cum sa menţionat în secţiunea discutată anterior despre obezitate, această creştere a oxidării acizilor graşi şi/sau a acumulării de lipide poate avea efecte directe, lipotoxice asupra funcţiei cardiace. Cu toate acestea, p-oxidarea acizilor graşi poate să nu se potrivească întotdeauna cu livrarea excesivă a acizilor graşi către inimă, ducând la creşterea ulterioară a acizilor graşi şi a lipidelor intracelulare, care au fost asociate cu cardiomiopatia diabetică la modelele de rozătoare.116 În acest sens, inima diabetică pare similară cu inima obeză, deşi unele studii sugerează că prima are o acumulare chiar mai mare (12). a fi mecanisme multiple care contribuie la acest tip de lipotoxicitate determinată de acumularea de lipide, inclusiv PKC activate cronic, generarea de specii reactive de oxigen (ROS) şi apoptoza indusă de ceramidă. În plus, nu este surprinzător faptul că dereglarea metabolismului acizilor graşi miocardici poate scădea funcţia cardiacă în inima diabetică, deoarece acizii graşi şi metaboliţii acizilor graşi au funcţii celulare multiple (Figura 20-13). Ei sunt mediatori ai transducţiei semnalului (de exemplu, activarea diferitelor izoforme ale proteinei kinazei C

(PKC), inițierea apoptozei), liganzi pentru factorii de transcripție nucleari (de exemplu, PPARa) și componente esențiale ale membranelor biologice.

Unele dintre studiile mai recente ale inimii umane în diabet demonstrează caracteristici metabolice similare celor observate în modelele animale. La pacienții cu diabet zaharat de tip I, există o creștere a consumului miocardic de oxigen și a metabolismului acizilor grași și o utilizare mai scăzută a glucozei/nivelului de insulină plasmatică,

CH 20

<z>

2,0 -r

1,8 -

1.6 -

1.4 -

1.2 -

1.0 -

0,8 -

0,6 -

0,4 -

0,2 -

0,0

ULEI ROSU O

NF

HF

HF + O

HF + DM

**Modificări ale metabolismului cardiac**

**FIGURA 20-12 Lipotoxicitate cardiacă. Sus: Fotomicrografii ale acumulării scăzute, intermediare şi ridicate de lipide în miocard, colorate cu roşu ulei O. Partea de jos: Cantitatea de trigliceride intramiocardice din inimile explantate de la donatori care nu au eşec (NF) nu este potrivită pentru transplant, pacienţi neobezi cu insuficienţă cardiacă (IC), pacienţi obezi cu insuficienţă cardiacă (IC + O) şi pacienţi cu insuficienţă cardiacă diabetică + IC (IC + DM). Pacienţii cu diabet şi insuficienţă cardiacă au avut niveluri mai mari de grăsime intramiocardică (* P <.05). (Adaptat de la Sharma S, Androgue JV, Golfman L, şi colab.: Acumularea intramiocardică de lipide în inima umană care defectează seamănă cu inima de şobolan lipotoxică. FASEBJ. 2004; 18:1692-1700.)**

*FATP/FAT/CD36*

*(Semnalizare) (Structural/semnalizare) (Energie) (Depozitare)*

**FIGURA 20-13 Sortele multiple ale acizilor graşi activaţi în miocitele cardiace. Consultaţi textul pentru discuţii suplimentare.**

sugerând rezistenţa la insulină.117-118 Cu toate acestea, miocardul poate răspunde în continuare la modificările nivelului de insulină şi acizi graşi liberi prin modificarea preferinţei de substrat. Acest lucru sugerează că fenomenele de reglare metabolică, cum ar fi ciclul Randle sau „fenomenul Randle" sunt încă relevante pentru inima diabetică. La pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 fără insuficienţă cardiacă, există o utilizare crescută a acizilor graşi miocardici. La diabeticii de tip 2, există, de asemenea, dovezi ale acumulării crescute de acizi graşi miocardici.100 După cum sa menţionat anterior, acumularea de lipide la diabeticii fără insuficienţă cardiacă poate fi scăzută odată cu pierderea în greutate. Energetica miocardică în diabet este, de asemenea, modificată, cu PCr/ATP scăzut în comparaţie cu martorii. Mai mult, această stare energetică alterată în detriment este direct legată de afectarea funcţiei diastolice.119 Cel puţin un studiu a legat şi hiperglicemia şi disfuncţia diastolică.120 Încă nu se ştie dacă terapiile care vizează manipularea modificărilor induse de diabet în metabolismul miocardic şi/sau energetica îmbunătăţesc funcţia cardiacă este încă necunoscut.

Pentru a complica lucrurile, diabetul este adesea asociat cu hipertensiunea arterială, obezitatea şi sindromul metabolic.108 Adăugarea altor afecţiuni fiziopatologice (în special hipertensiunea arterială) peste diabetul zaharat.

**324 complică şi exacerbează anomaliile metabolice miocardice ale acestuia. De exemplu, inducerea diabetului la şobolani cu hipertrofie indusă de supraîncărcare de presiune are ca rezultat insuficienţă cardiacă rapidă.121 Acest fenomen este similar cu observaţia conform căreia reactivarea PPARa în inima hipertrofiată are ca rezultat disfuncţie contractilă.91 Atenuarea oxidării de acizi graşi CH 20 datorită supraîncărcării presiunii şi a concomitenţiei cu acizi graşi ar trebui să accelereze diabetul datorat supraîncărcării presiunii. depunerea de lipide în cardiomiocit,**

**accelerând astfel lipotoxicitatea. Astfel, forţarea unei inimi hipertrofiate să utilizeze acizi graşi în mediul diabetic are ca rezultat o inimă neadaptată, prezentând disfuncţie contractilă.**

INTERRUPAŢIE ÎNTRE CĂILE DE SEMNALIZARE A CITOKINELOR, IMUNITATEA ÎNĂSĂ ŞI METABOLISM

Oxid nitric: Efecte asupra metabolismului

De la identificarea oxidului nitric (NO) ca factor de relaxare derivat din endoteliu (EDRF), care este un mediator al diverşilor agenţi vasodilatatori, inclusiv bradikinina, rolul NO a fost implicat în diferite sisteme celulare. membranele îi permit să aibă funcţii paracrine şi autocrine (vezi capitolul 17).

Oxidul nitric este un modulator al metabolismului cardiac, atât oxidativ, cât şi neoxidant. În primul caz, NO inhibă consumul mitocondrial de oxigen prin efectele sale asupra aconitazei, complexelor I şi II ale lanţului de transport de electroni şi citocrom c oxidazei, cel mai probabil datorită unei interacţiuni directe a NO cu aceste proteine care conţin fier. analogii cresc consumul de oxigen mitocondrial.124 Şoarecii knockout selectivi cu izoforma NOS sugerează că NO derivat din eNOS, izoforma NOS cea mai puternic exprimată în inimă, acţionează ca un inhibitor fiziologic al consumului de oxigen mitocondrial.125

NO afectează, de asemenea, absorbţia de glucoză şi fluxul glicolitic. Spre deosebire de muşchiul scheletic, NO pare să inhibe metabolismul glucozei cardiace.120-127. Expunerea inimii la donatorii de NO scade absorbţia de glucoză, în timp ce absorbţia de glucoză este stimulată de inhibitorii NOS.120 În plus, inimile de şoarece knockout eNOS au rate crescute de absorbţie a glucozei în comparaţie cu inimile perfuzate ex vivo de tip sălbatic. S-a postulat că aceste efecte ale NO sunt mediate de cGMP. Inhibarea enzimei glicolitice, fosfofructokinaza, de către NO se datorează, de asemenea, nivelurilor intracelulare crescute de cGMP şi activării ulterioare a protein kinazei dependente de cGMP (PKG).

Rezultatele studiilor privind efectele NO asupra metabolismului acizilor graşi sunt mixte. Observaţiile indirecte sugerează că NO poate reduce oxidarea acizilor graşi. De exemplu, activarea acetil-CoA carboxilazei de către NO are ca rezultat creşterea nivelului intracelular de malonil-CoA, un inhibitor al transportului de acil-CoA gras cu lanţ lung în mitocondrie.120 Deoarece metabolismul acizilor graşi mitocondriali este un proces aerob, inhibarea mitocondriale a componentelor din lanţul de electroni ar contribui probabil la inhibarea transportului de electroni prin NO. Cu toate acestea, studiile pe inima câinelui arată atât o creştere a absorbţiei de acizi graşi liberi, cât şi o scădere a coeficientului respirator (RQ) ca răspuns la donatorii de NO, ceea ce indică o dependenţă crescută de oxidarea acizilor graşi.124 Această dependenţă crescută de oxidarea acizilor graşi cu NO s-ar potrivi bine cu scăderea cunoscută a metabolismului glucozei cu stimularea NO.

Relevanţa fiziologică a semnalizării oxidului nitric în miocard a fost subliniată de observaţia că semnalizarea p-3 adrenergică în inimă activează căile generatoare de NO. Activarea receptorilor p-3 de pe miocite cardiace reduce contractilitatea printr-un mecanism

dependent de NO,128 în concordanţă cu efectele descrise ale NO asupra metabolismului. Nebivololul este un p-blocant de generaţia a treia care este un antagonist p-1 foarte selectiv, dar şi un agonist al receptorului p-3. Acest medicament produce vasodilataţie şi cardiodepresie dependente de NO,128 care, în unele circumstanţe, se crede că îmbunătăţesc echilibrul dintre livrarea şi utilizarea energiei. Studiul SENIORs a investigat acest medicament la pacienţi vârstnici cu insuficienţă cardiacă clinică şi a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a rezultatelor clinice legate de terapia cu nebivolol.129

Modularea metabolismului miocardic prin citokine inflamatorii

În ultimul deceniu, s-a sugerat că numeroase citokine sunt implicate în patogenia insuficienţei cardiace.130 Dintre acestea, factorul de necroză tumorală a (TNF-a) a primit o atenţie specială (vezi capitolul 11). Deşi mecanismele precise prin care TNF-a şi alte citokine îşi provoacă efectele asupra funcţiei contractile nu sunt încă pe deplin înţelese, inducerea apoptozei, decuplarea receptorilor p-adrenergici de la adenilat ciclază şi modularea matricei extracelulare au apărut ca posibile candidaţi. În plus, citokinele au efecte dramatice asupra metabolismului energiei cardiace.131 Studiile asupra cardiomiocitelor au arătat că atât TNF-a, cât şi interleukina-1a inhibă respiraţia mitocondrială şi scad activitatea PDC.132 În plus, interleukina-1p creşte metabolismul neoxidativ al glucozei şi scade activitatea mitocondrială prin mecanismul complexului I3 şi complexului II3 mitocondrial. citokinele modulează metabolismul substratului energetic nu sunt cunoscute, dar pot depinde de producţia de NO, ale cărui efecte au fost discutate anterior.

Efectele semnalizării inflamatorii asupra metabolismului şi funcţiei miocardice sunt uşor evidente în sindromul şocului septic. Acum este recunoscut că mai mult de 50% dintre pacienţii cu sepsis bacterian vor dezvolta disfuncţie miocardică tranzitorie indusă de inflamaţie.129 Cascada inflamatorie responsabilă pentru sindromul sepsisului gram negativ este declanşată de receptorul gazdă TLR4, care recunoaşte lipopolizaharidele bacteriene (LPS). care este dependentă de activarea TLR4.140 Efectele cardiometabolice ale LPS includ scăderea capacităţii de oxidare a acizilor graşi şi acumularea de trigliceride miocardice.147 În concordanţă cu aceste observaţii, LPS reglează în jos expresia genelor implicate în oxidarea acizilor graşi, inclusiv PPARa, ERRa, MCAD şi MCP-1.148 adăugarea receptorilor şi coactivatorii PGC-1.148. reglează oxidarea acizilor graşi şi căile funcţiei mitocondriale, sunt profund reglate în jos în timpul stresului inflamator indus de TLR4. Date recente sugerează că modularea mediată de LPS a metabolismului miocardic are loc printr-un mecanism dependent de PGC-1.

Suprimarea căilor miocardice de oxidare a acizilor graşi prin inflamaţie a fost ilustrată în continuare într-un şoarece transgenic cu supraexpresie specifică cardiacă a TNF-a.135 Similar modelului acut de stimulare LPS, şoarecii transgenici TNF-a au capacitatea redusă de oxidare a acizilor graşi şi reglarea în jos a genelor care codifică PGC-1a şi multe enzime PGC-1a, PPARazymes. În acest sistem, s-a demonstrat că inducerea TNF a TGF-p mediază scăderea observată a transcripţiei genei mediate de PPARa printr-un mecanism dependent

de Smad3. Luate împreună, este clar că semnalizarea inflamatorie reprogramează metabolismul miocardic, conducând

la rate reduse de oxidare a acizilor graşi. În plus faţă de relevanţa directă pentru disfuncţia miocardică indusă de sepsis, diafonia dintre căile inflamatorii şi metabolice ilustrate de modelele de stimulare LPS şi TNF poate fi, de asemenea, importantă pentru reprogramarea metabolică observată în insuficienţa cardiacă cronică, care este adesea asociată cu inflamaţie crescută, în special în insuficienţa cardiacă în stadiu terminal.

Modularea morţii celulare programate şi a supravieţuirii celulare de către metaboliţii de glucoză şi acizi graşi

Studii recente au arătat că metabolismul energetic interacţionează cu diferite căi care reglează moartea celulară programată şi supravieţuirea celulară.136 Există dovezi care sugerează că metaboliţii inimii servesc drept semnale pentru programele de adaptare şi inadaptare (vezi Figura 20-1).137-139 De exemplu, funcţiile pleiotrope ale glucozei din inimă includ o componentă cardioprotectoare puternică. Furnizarea de glucoză în timpul stresului hipoxic,140 supraexprimarea transportorului de glucoză GLUT1 şi hiperglicemia cronică reduc toate apoptoza cardiacă.153-154 În ceea ce priveşte efectele protectoare ale glucozei şi insulinei asupra funcţiei celulare a inimii, trei observaţii sunt importante. În primul rând, în inima reperfuzată, insulina însăşi creşte puterea cardiacă postischemică fără creşterea ratei de oxidare a glucozei în timpul reperfuziei precoce.141 Acest lucru sugerează că insulina însăşi îmbunătăţeşte eficienţa inimii fără o creştere concomitentă a ratei de oxidare a glucozei şi poate fi legată de transducţia semnalului insulinei în cascadă. Regulatorii cheie ai acestei căi sunt receptorul de insulină, substratul receptorului de insulină (IRS), Pl3 kinaza şi Akt/protein kinaza B.142 PI3 kinaza reglează creşterea cardiacă,143 în timp ce activarea Akt reduce moartea cardiomiocitelor şi induce hipertrofia cardiacă.144 În aval de activarea mTOR şi ţinta sa este dependentă de fosfatul146. antiapoptotic şi promovează atât captarea glucozei, cât şi sinteza glicogenului.146 Activarea Akt de către insulină oferă protecţie miocardică prin cascada de semnalizare a insulinei,147 şi se pare că inhibarea evenimentelor apoptotice timpurii de către Akt este dependentă de prima etapă a glicolizei şi, mai precis, de acţiunea II, care este legată de hexokineza. mitocondriile.148 Activitatea crescută a hexokinazei protejează şi împotriva morţii celulare acute induse de oxidanţi.149

Deleţia GLUT4 sau privarea de glucoză, pe de altă parte, intensifică leziunea cardiacă în timpul ischemiei.30-150. Mecanismele posibile prin care glucoza protejează celula de apoptoză includ prevenirea acumulării intracelulare de Ca2+, activarea Akt144 şi/sau reglarea în sus a răspunsului antiapoptotic al proteinei Bc au fost implicate în trei căi diferite. inclusiv epuizarea ATP indusă de privarea de glucoză şi stimularea cascadei căii morţii mitocondriale, stresul oxidativ indus de hipoglicemie şi activarea căilor de semnalizare JNK/MAPK152 şi stabilizarea p53 indusă de privarea de glucoză care duce la o creştere a apoptozei asociate cu p53.152.

Spre deosebire de glucoză, acizii graşi sunt implicaţi în inducerea morţii celulare programate.21 Un studiu la şobolani graşi cu diabet zaharat Zucker a constatat că nivelurile ridicate de triacilglicerol miocardic au fost asociate cu creşterea scării ADN-ului (un marker al apoptozei).153 Atât acumularea de triacilglicerol miocardic, cât şi ADN-ul au fost atenuate prin tratarea unui medicament cu un medicament15 mai mic. mecanismul propus de lipoapoptoză este sinteza crescută a ceramidei din palmitoil acil-CoA.153 Ceramida este un inhibitor puternic al complexului III al lanţului de transport de electroni şi promovează acumularea de specii reactive de oxigen (ROS).155 Ceramida reglează, de asemenea, expresia iNOS, producţia de NO şi generarea de peroxinitrit. Acesta din urmă este un inductor al apoptozei.153 Studiile în cultura celulară au arătat că apoptoza indusă de acizi graşi poate fi reglată şi prin căi independente de ceramidă. O astfel de cale pare să fie mediată de generarea ROS.97

**Metabolismul ca ţintă pentru intervenţia farmacologică în insuficienţa cardiacă (vezi capitolul 50) Reţeaua complexă şi foarte reglementată de căi metabolice oferă multe ţinte potenţiale pentru intervenţiile medicamentoase. Printre acestea sunt proeminente medicamentele destinate să schimbe aportul de energie al inimii de la oxidarea acizilor graşi la oxidarea mai eficientă energetic a glucozei. Această schimbare poate fi produsă fie prin scăderea disponibilităţii acizilor graşi în plasmă, prin inhibarea oxidării acizilor graşi, fie prin direcţionarea directă a metabolismului mitocondrial. În cele din urmă, medicamentele pot avea ca scop restabilirea ciclurilor conservate.**

Trimetazidină

Trimetazidina, un compus piperazinic, este un medicament antianginos utilizat pe scară largă în Franţa şi aparţine grupului de inhibitori parţiali de oxidare a acizilor graşi (aşa-numiţii inhibitori Pfox). Trimetazidina are efecte cardioprotectoare în modelele animale de ischemie.156 În studiile clinice cu angina pectorală stabilă cronică, trimetazidina a fost la fel de eficientă ca nifedipina şi propranololul pentru tratamentul anginei stabile.157 Spre deosebire de nifedipină şi propranolol, trimetazidina a provocat efecte benefice independente de orice modificări hemodinamice.

Trimetazidina este cardioprotectoare deoarece modulează metabolismul substratului energetic şi poate avea, de asemenea, proprietăţi antioxidante. Trimetazidina scade oxidarea acizilor graşi cu lanţ lung prin inhibarea 3 cetoacil-CoA tiolazei.158 Această scădere a oxidării acizilor graşi duce la o creştere a oxidării carbohidraţilor. Această schimbare a preferinţei substratului energetic are ca rezultat o cuplare îmbunătăţită între glicoliză şi oxidarea glucozei, scăzând astfel acumularea de protoni şi Na+. Există câteva studii clinice mici care arată că trimetazidina îmbunătăţeşte insuficienţa cardiacă.159 Într-un studiu randomizat, acei pacienţi cu insuficienţă cardiacă care au primit trimetazidină au realizat îmbunătăţiri ale clasei lor funcţionale şi ale funcţiei VS. Într-un studiu PET, trimetazidina a scăzut modest oxidarea acizilor graşi miocardici fără a modifica consumul total de oxigen, ceea ce implică, dar nu dovedeşte o creştere a oxidării glucozei.160 Cu toate

acestea, trimetazidina are o disponibilitate limitată şi nu este aprobată de FDA pentru utilizare în Statele Unite.

Ranolazină

Ca şi trimetazidina, ranolazina aparţine familiei derivaţilor de piperazină, care inhibă parţial oxidarea acizilor graşi şi, prin urmare, îmbunătăţeşte oxidarea glucozei.161 Există, de asemenea, unele dovezi că ranolazina poate reduce supraîncărcarea cu calciu în miocardul ischemic. Activitatea PDC, un regulator cheie al oxidării glucozei, creşte după tratamentul cu ranolazină, cel mai probabil din cauza scăderii efectelor inhibitoare ale produşilor finali de P-oxidare (NADH, acetil-CoA)162 sau din cauza modificărilor stării de fosforilare. Există, de asemenea, date care arată că ranolazina îmbunătăţeşte eficienţa miocardică şi funcţia sistolică VS la modelele animale de insuficienţă cardiacă cronică.163 Până în prezent, nu există date despre efectele ranolazinei asupra metabolismului miocardic la oamenii cu insuficienţă cardiacă, deci nu are nicio indicaţie pentru tratamentul insuficienţei cardiace în prezent.

Agenţi de scădere a lipidelor

Medicamentele şi alte terapii, cum ar fi scăderea în greutate, care scad livrarea acizilor graşi şi/sau trigliceridelor către inimă sunt ţinte atractive pentru scăderea absorbţiei şi acumulării excesive de acizi graşi miocardic. Scăderea în greutate scade utilizarea acizilor graşi miocardici la oamenii obezi.103 Tiazolidindione (predominant agonişti PPARy) reduc nivelurile lipidelor plasmatice şi (într-un studiu) măresc utilizarea glucozei miocardice. Cu toate acestea, rezultatele privind efectul lor asupra steatozei sunt mixte,

**326 cu unele studii care demonstrează o scădere, iar altele care arată o acumulare crescută de lipide în ţesuturile neadipoase.104-105 Un alt medicament, acipimox, cunoscut pentru scăderea semnificativă şi acută a concentraţiilor plasmatice de acizi graşi liberi, eficienţa cardiacă afectată şi activitatea cardiacă la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată. tratament deoarece nu erau diabetici. Astfel, poate nu este de mirare că nu au beneficiat. Este posibil ca pacienţii cu insuficienţă cardiacă asociată diabetului şi obezităţii subiacente, care au de la început anomalii marcate ale lipidelor miocardice, să aibă cel mai mult de câştigat din terapiile hipolipemiante.**

Propionil-L-carnitină

Propionil-L-carnitina (PLC) s-a dovedit că îmbunătăţeşte performanţa contractilă postischemică în inimă, probabil prin redistribuirea esterilor acil-CoA cu lanţ lung către intermediari mai puţin toxici.107,108 În inima în deficienţă, PLC poate îmbunătăţi metabolismul energetic prin trei mecanisme posibile. În primul rând, PLC furnizează propionat. Ca precursor al succinil-CoA, propionatul poate umple intermediarii ciclului acidului citric.109 În al doilea rând, PLC poate ridica nivelurile de CoASH liber şi îmbunătăţeşte fluxul prin a-cetoglutarat dehidrogenază. În al treilea rând, PLC poate redistribui nivelurile de carnitină între citosol şi mitocondrii şi poate îmbunătăţi oxidarea acizilor graşi în inima stresată.170 În mod colectiv, se pare că PLC (şi posibil şi

carnitina171) îmbunătățește fluxul de substrat și, posibil, de asemenea, funcţia contractilă a inimii. Într-adevăr, modificările metabolismului substratului produse de deficienţa de carnitină au ca rezultat o producţie inadecvată de ATP în condiţii de încărcare mare care provoacă afectarea performanţei contractile cardiace, iar deficienţa de carnitină poate induce, de asemenea, o serie de modificări în expresia genică a enzimelor cheie necesare pentru funcţionarea şi metabolismul cardiac normal.172,173. deficitul de carnitină a fost identificat ca o cardiomiopatie tratabilă.175

REZUMAT ŞI PERSPECTIVE

Inima umană este un convertor eficient de energie şi consumă câteva kilograme de ATP în fiecare zi.1 Producţia de ATP este legată de un sistem foarte reglat de metabolism al substratului energetic şi este strâns legată atât de consumul de oxigen, cât şi de funcţia contractilă a inimii. Metaboliții intermediari furnizează semnale esențiale pentru căile de adaptare şi inadaptare ale inimii la stimulii externi (Figura 20-14).

Deoarece insuficienta cardiaca este o boala sistemica care incepe si se termina cu inima, o apreciere a principiilor metabolismului energetic miocardic pare esentiala pentru intelegerea insuficientei cardiace. În prezent, deţinem o mulţime de informaţii despre biochimia inimii. Într-o mare măsură, mai trebuie să se determine cum aceste informaţii pot fi integrate în diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace. Metabolismul energetic defectuos al inimii este atât cauza, cât şi consecinţa insuficienţei cardiace şi poate fi detectat în întreaga inimă prin metode neinvazive sau în probele de biopsie miocardică prin teste de exprimare a genelor sau proteinelor sau prin analize biochimice. Intervenţiile farmacologice şi nutriţionale care vizează modificările metabolice specifice miocardice ale unor cauze particulare de insuficienţă cardiacă sunt promiţătoare pentru inversarea metabolismului energetic defectuos şi îmbunătăţirea funcţiei contractile a inimii. O apreciere a rolului pivot al metabolismului în procesul de adaptare şi inadaptare a inimii la stimuli externi oferă indicii esenţiale pentru fiziopatologia şi tratamentul insuficienţei cardiace.

Mediu alterat

(de exemplu, volumul de muncă, disponibilitatea substratului, hormoni)
I

Transducţia semnalului alterată
(de exemplu, AMPK, PI3K, PKC)
I

Metabolism alterat

(de exemplu, transportul glucozei, oxidarea piruvatului, p-oxidarea)
I

Semnale metabolice alterate
(de exemplu, acumularea fiziologică de glucoză şi metaboliţi ai acizilor graşi)
I

Activităţi modificate ale factorului de transcripţie şi translaţie
(de exemplu, Sp1, USF1/2, c-myc, eIF2a)
I

Modificarea expresiei genelor şi proteinelor
(de exemplu, inducerea proteinelor fetale, factori de creştere)
I

Adaptare (care poate deveni dezadaptativă în timp
sau în anumite condiţii)

**FIGURA 20-14 Secvenţa paşilor care duc de la mediu alterat la expresia modificată a genei şi proteinei. Consultaţi textul pentru detalii.**

REFERINŢE

Taegtmeyer, H. (1994). Metabolismul energetic al inimii: de la concepte de bază la aplicaţii clinice. Curr Prob Cardiol, 19, 57-110.

Neubauer, S. (2007). Inima defectuoasă - un motor fără combustibil. N Engl J Med, 356, 11401151.

Barger, PM, Browning, AC, Garner, AN, et al. (2001). p38 Protein kinaza activată de mitogen activează receptorul alfa activat de proliferatorul peroxizomului: un rol potenţial în răspunsul la stres metabolic cardiac. J Biol Chem, 276, 44495-44501.

Holmes, FL (1992). Între biologie şi medicină: formarea metabolismului intermediar. Berkeley, California: Universitatea din California din Berkeley.

Taegtmeyer, H., Hems, R., & Krebs, HA (1980). Utilizarea substraturilor care furnizează energie în inima de şobolan de lucru izolată. Biochem J, 186, 701-711.

0. Taegtmeyer, H., & Lesch, M. (1980). Alterarea metabolismului proteinelor şi aminoacizilor în hipoxie şi ischemie miocardică. În K. Wildenthal (Ed.). Procese degradante în inimă şi muşchi scheletici. New York: Elsevier/North Holland Biomedical Press.

Hue, L. şi Taegtmeyer, H. (2009). Ciclul Randle revăzut: un cap nou pentru o pălărie veche. Am J Physiol Endocrinol Metab, 297, E578-E591.

Langendorff, O. (1895). Untersuchungen am uberlebenden Saugethierherzen. Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere, 61, 291-332.

Rohde, E. (1912). Uber den Einfluss der mechanischen Bedingungen auf die Tatigkeit und den Sauerstoffverbrauch des Warmbluterherzens. Naunyn Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmakol, 68, 401-410.

Bing, RJ, Siegel, A., Ungar, I., et al. (1954). Metabolismul inimii umane. II. Studii asupra metabolismului grăsimilor, cetonelor şi aminoacizilor. Am J Med, 16, 504-515.

Gertz, EW, Wisneski, JA, Stanley, WC, et al. (1988). Utilizarea substratului miocardic în timpul efortului la om. J Clin Invest, 82, 2017-2025.

Lopaschuk, GD, Collins-Nakai, RL şi Itoi, T. (1992). Modificări de dezvoltare în utilizarea substratului energetic de către inimă. Cardiovasc Res, 26, 1172-1180.

Kates, AM, Herrero, P., Dence, C., et al. (2003). Impactul îmbătrânirii asupra metabolismului substratului de către inima umană. J Am Coll Cardiol, 41, 293-299.

Meerson, FZ (1974). Dezvoltarea componentelor moderne ale mecanismului hipertrofiei cardiace. Circ Res, 35, 58-03.

Wollenberger, A., & Schulze, W. (1901). Alterări mitocondriale ale miocardului câinilor cu stenoză aortică. JBiophys Biochem Cytol, 10, 285.

10. Page, E., & McCallister, LP (1973). Descrierea microscopică electronică cantitativă a celulelor musculare ale inimii. Am J Cardiol, 31, 172.

Zak, R., & Rabinowitz, M. (1979). Aspecte moleculare ale hipertrofiei cardiace. Annu Rev Physiol, 41, 539-552.

Sordahl, LA, Liddicoat, JE, Diethrich, EB, et al. (1970). Activitatea respiratorie a mitocondriilor din inimile izolate de oameni şi câini menţinute într-o cameră portabilă de conservare. J Mol Cell Cardiol, 1, 379-388.

Krebs, HA, Williamson, DH, Bates, MW, et al. (1971). Rolul corpilor cetonici în homeostazia calorică. În G. Weber (Ed.), Advances in enzyme regulations. New York: Pergamon Press.

Doria, A., Nosadini, R., Avogaro, A., et al. (1991). Metabolismul miocardic la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 fără boală coronariană. Diabet Med, 8, Spec No: S104-S107.

Unger, RH, & Orci, L. (2001). Boli de liporregulare: o nouă perspectivă asupra obezităţii şi a tulburărilor asociate. FASEB J, 15, 312-321.

Cooney, GJ, Taegtmeyer, H., & Newsholme, EA (1981). Fluxul ciclului acidului tricarboxilic şi activităţile enzimatice în inima izolată de şobolan de lucru. Biochem J, 200, 701703.

Taegtmeyer, H. (1978). Răspunsuri metabolice la hipoxia cardiacă: creşterea producţiei de succinat de către muşchii papilari de iepure. Circ Res, 43, 808-815.

Bolukoglu, H., Goodwin, GW, Guthrie, PH şi colab. (1996). Soarta metabolică a glucozei în ischemia reversibilă cu flux scăzut a inimii izolate de şobolan de lucru. Am J Physiol, 270, H817-H826.

Fell, D. (1997). Înţelegerea controlului metabolismului. Miami: Portland Press.

Brown, GC (1992). Controlul respiraţiei şi sintezei ATP în mitocondriile şi celulele mamiferelor. Biochem J, 284, 1-13.

Newsholme, EA, & Start, C. (1973). Reglarea metabolismului. Londra: J Wiley & Sons.

Hardie, DG şi Carling, D. (1997). Indicatorul de combustibil protein kinază activat de AMP al celulei de mamifer?. Eur JBiochem, 246, 259-273.

Russell, RR, Bergeron, R., Shulman, GI, et al. (1999). Translocarea GLUT-4 miocardică şi absorbţia crescută de glucoză prin activarea AMPK de către AICAR. Am J Physiol, 277, H643-H649.

Tian, R., Musi, N., D'Agostino, J., et al. (2001). Creşterea activităţii protein kinazei activate de adenozin monofosfat în inimile de şobolan cu hipertrofie de supraîncărcare a presiunii. Circulaţie, 104, 1664-1669.

Winterstein, H. (1904). Ueber die Sauerstoffatmung des isolierten Saeugetierherzens. Z Allg Physiol, 4, 339-359.

Evans, CL, & Matsuoka, Y. (1915). Efectul diferitelor condiţii mecanice asupra metabolismului gazos şi eficienţei inimii mamiferelor. J Physiol (Londra), 49, 378-405.

Bing, RJ, Siegel, A., Vitale, AG, et al. (1953). Metabolismul inimii umane in vivo. Am J Med, 15, 284.

Blain, JM (1956). Studii asupra metabolismului miocardic. VI. Metabolismul miocardic în insuficienţa cardiacă congestivă. Am J Med, 20, 820-833.

Neubauer, S., Horn, M., Cramer, M., şi colab. (1997). Raportul fosfocreatină miocardică-ATP este un predictor al mortalităţii la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. Circulation, 96, 2190-2196.

Ashrafian, H., Redwood, C., Blair, E., şi colab. (2003). Cardiomiopatia hipertrofică: o paradigmă pentru epuizarea energiei miocardice. Trends Genet, 19, 263-268.

Szczepaniak, LS, Dobbins, RL, Metzger, GJ, et al. (2003). Trigliceridele miocardice şi funcţia sistolică la om: evaluare in vivo prin spectroscopie de protoni localizaţi şi imagistică cardiacă. Magn Reson Med, 49, 417-423.

Nguyen, VT, Mossberg, KA, Tewson, TJ şi colab. (1990). Analiza temporală a metabolismului glucozei miocardice prin 2-[18F]fluor-2-deoxi-D-glucoză. Am J Physiol, 259, H1022-H1031.

Herrero, P., Dence, CS, Coggan, AR, et al. (2007). L-3-11C-lactat ca trasor PET al metabolismului lactatului miocardic: un studiu de fezabilitate. J Nucl Med, 48, 2046-2055.

Schelbert, H., Henze, E., & Sochor, H. (1986). Efectele disponibilității substratului asupra cineticii palmitatului 11C miocardic prin tomografia cu emisie de pozitroni la subiecții normali și la pacienții cu disfuncție ventriculară. Am Heart J, 111, 1055-1065.

Kisrieva-Ware, Z., Coggan, AR, Sharp, TL, et al. (2009). Evaluarea oxidării trigliceridelor miocardice cu PET și 11C-palmitat. J Nucl Cardiol, 16, 411-421.

Schelbert, HR (2002). 18F-deoxiglucoza și evaluarea viabilității miocardice. Semin Nucl Med, 32, 60-69.

Rajabi, M., Kassiotis, C., Razeghi, P., et al. (2007). Revenirea la programul genelor fetale protejează inima stresată: o ipoteză puternică. Heart Fail Rev, 12, 331-343.

Davila-Roman, VG, Vedala, G., Herrero, P., et al. (2002). Metabolismul alterat al acizilor grași miocardici și al glucozei în cardiomiopatia dilatată idiopatică. J Am Coll Cardiol, 40, 271-277.

Geltman, EM, Smith, JL, Beecher, D., și colab. (1983). Metabolismul miocardic regional alterat în cardiomiopatia congestivă detectată prin tomografia cu pozitroni. Am J Med, 74, 773-785.

Bergmann, SR, Herrero, P., Sciacca, R., et al. (2001). Caracterizarea metabolismului alterat al acizilor grași miocardici la pacienții cu cardiomiopatie ereditară. J Inherit Metab Dis, 24, 657-674.

Tuunanen, H., Kuusisto, J., Toikka, J., et al. (2007). Perfuzia miocardică, metabolismul oxidativ și absorbția de acizi grași liberi la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică atribuită mutației Asp175Asn în gena alfa-tropomiozinei: un studiu de tomografie cu emisie de pozitroni. J Nucl Cardiol, 14, 354-365.

Eichhorn, EJ și Bristow, MR (1996). Terapia medicală poate îmbunătăți proprietățile biologice ale inimii cu defecțiuni cronice. O nouă eră în tratamentul insuficienței cardiace. Circulation, 94, 2285-2296.

Beanlands, RS, Nahmias, C., Gordon, E., et al. (2000). Efectele beta(1)-blocadei asupra metabolismului oxidativ și costului metabolic al muncii ventriculare la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: un studiu dublu-orb controlat cu placebo, tomografie cu emisie de pozitroni. Tiraj, 102, 2070-2075.

Sack, MN, Rader, TA, Park, S., et al. (1996). Expresia genei enzimei de oxidare a acizilor grași este reglată în jos în inima în deficiență. Circulation, 94, 2837-2842.

Razeghi, P., Young, ME, Alcorn, JL, et al. (2001). Expresia genetică metabolică în inima fetală și umană în defecțiune. Circulation, 104, 2923-2931.

Finck, BN şi Kelly, DP (2007). Cascada reglatoare a receptorului gamma coactivator-1 (PGC-1) activat de proliferator de peroxizomi în fiziologia şi boală cardiacă. Circulation, 115, 2540-2548.

Young, ME, Patil, S., Ying, J., et al. (2001). Decuplarea transcripţiei proteinei 3 este reglată de receptorul activat de proliferatorul peroxizomului (alfa) din inima rozătoarelor adulte. FASEB J, 15, 833-845.

Qi, C., Zhu, Y. şi Reddy, JK (2000). Receptori activaţi de proliferatori de peroxizomi, coactivatori şi ţinte în aval. Cell Biochem Biophys, 32, 187-204.

Razeghi, P., Young, ME, Cockrill, TC, et al. (2002). Reglarea în jos a factorului de amplificare a miocitelor miocardice 2C şi a expresiei genelor reglate de factorul de amplificare a miocitelor 2C la pacienţii diabetici cu insuficienţă cardiacă nonischemică. Circulation, 106, 407-411.

Burkart, EM, Sambandam, N., Han, X., şi colab. (2007). Receptorii nucleari PPARbeta/delta şi PPARalpha direcţionează programe de reglare metabolică distincte în inima şoarecelui. J Clin Invest, 117, 3930-3939.

Cheng, L., Ding, G., Qin, Q., şi colab. (2004). Deleţia receptorului delta activat de proliferatorul peroxizomului restricţionat de cardiomiocite perturbă oxidarea miocardică a acizilor graşi şi duce la cardiomiopatie. Nat Med, 10, 1245-1250.

Huss, JM, Imahashi, K., Dufour, CR, et al. (2007). Receptorul nuclear ERRalpha este necesar pentru adaptarea bioenergetică şi funcţională la suprasolicitarea presiunii cardiace. Cell Metab, 6, 25-37.

Sihag, S., Cresci, S., Li, AY, şi colab. (2009). Reglarea în jos a genelor ţintă PGC-1alpha şi ERRalpha este o semnătură a inimii umane eşuate. J Mol Cell Cardiol, 46, 201-212.

Taegtmeyer, H. (2000). Genetica energetică: răspunsuri transcripţionale în metabolismul cardiac. Ann Biomed Eng, 28, 871-876.

Taylor, M., Wallhaus, T., DeGrado, T., et al. (2001). O evaluare a absorbţiei miocardice a acizilor graşi şi a glucozei utilizând PET cu acid [18F]fluor-6-tia-heptadecanoic. J Nucl Med, 42, 55-62.

Dzeja, PP, Pucar, D., Redfield, MM, et al. (1999). Activitate redusă a enzimelor care cuplează procesele generatoare de ATP cu procesele consumatoare de ATP în miocardul defect. Mol Cell Biochem, 201, 33-40.

Ning, XH, Zhang, J., Liu, J., şi colab. (2000). Semnalizarea şi exprimarea proteinelor membranei mitocondriale în timpul remodelării ventriculului stâng şi insuficienţei contractile după infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol, 36, 282-287.

Dorner, A., Schulze, K., Rauch, U., şi colab. (1997). Translocator de nucleotide de adenină în cardiomiopatia dilatată: modificări patofiziologice ale expresiei şi funcţiei. Mol Cell Biochem, 174, 261-269.

Ide, T., Tsutsui, H., Hayashidani, S., et al. (2001). Leziuni şi disfuncţii ale ADN-ului mitocondrial asociate cu stresul oxidativ în inimile care suferă de insuficienţă după infarct miocardic. Circ Res, 88, 529-535.

Scheuer, J. (1993). Factori metabolici în insuficienţa miocardică. Circulation, 87, 54-57.

Finck, BN şi Kelly, DP (2006). Coactivatori PGC-1: regulatori inductibili ai metabolismului energetic în sănătate şi boală. J Clin Invest, 116, 615-622.

Lai, L., Leone, TC, Zechner, C., et al. (2008). Coactivatorii transcripţionali PGC-1alfa şi PGC-lbeta controlează programele suprapuse necesare pentru maturarea perinatală a inimii. Genes Dev, 22, 1948-1961.

Coates, PM şi Tanaka, K. (1992). Baza moleculară a defectelor de oxidare a acizilor graşi mitocondriali. J Lipid Res, 33, 1099-1110.

Kelly, DP şi Strauss, AW (1994). Cardiomiopatii moştenite. N Engl J Med, 330, 913-919.

Jamshidi, Y., Montgomery, H., Hense, H., şi colab. (2002). Gena receptorului alfa activată de proliferatorul peroxizomului reglează creşterea ventriculului stâng ca răspuns la efort şi hipertensiune arterială. Circulation, 105, 950-955.

Cresci, S., Jones, PG, Sucharov, CC, et al. (2009). Interacţiunea dintre genotipul PPARA şi tratamentul cu beta-blocant influenţează rezultatele clinice după sindroamele coronariene acute. Pharmacogenomics, 9, 1403-1417.

Goodwin, GW, Cohen, DM şi Taegtmeyer, H. (2001). [5-3H]glucoza supraestimează fluxul glicolitic în inima izolată de şobolan de lucru: rolul căii pentozei fosfatului. Am J Physiol Endocrinol Metab, 280, E502-E508.

Korvald, C., Elvenes, OP şi Myrmel, T. (2000). Metabolismul substratului miocardic influenţează energia ventriculară stângă in vivo. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278, H1345-H1351.

Young, ME, McNulty, P. şi Taegtmeyer, H. (2002). Adaptarea şi inadaptarea inimii în diabet: partea a II-a: mecanisme potenţiale. Tiraj, 105, 1861-1870.

Doenst, T., Goodwin, GW, Cedars, AM şi colab. (2001). Modificările induse de încărcare in vivo modifică fluxurile de substrat şi reacţia la insulină a inimii de şobolan in vitro. Metabolism, 50, 1083-1090.

Stanley, WC, Lopaschuk, GD şi McCormack, JG (1997). Reglarea metabolismului substratului energetic în inima diabeticului. Cardiovasc Res, 34, 25-33.

Goodwin, GW, Taylor, CS şi Taegtmeyer, H. (1998). Reglarea metabolismului energetic al inimii în timpul creşterii acute a activităţii cardiace. J Biol Chem, 273, 29530-29539.

Allard, MF şi Lopaschuk, GD (1996). Ischemie şi leziune de reperfuzie în inima hipertrofiată. EXS, 76, 423-441.

Taegtmeyer, H., & Overturf, ML (1988). Efectele hipertensiunii moderate asupra funcţiei cardiace şi metabolismului la iepure. Hipertensiune arterială, 11, 416-426.

Barger, PM, Browning, AC, Garner, AN, et al. (2001). p38 MAP kinaza activează PPAR(alfa): un rol potenţial în răspunsul la stres metabolic cardiac. J Biol Chem, 276, 44495-44501.

van Bilsen, M., Van der Vusse, GJ, & Reneman, RS (1998). Reglarea transcripţională a proceselor metabolice: implicaţii pentru metabolismul cardiac. Pflugers Arch, 437, 2-14.

McGarry, JD, Mills, SE, Long, CS, et al. (1983). Observaţii privind afinitatea pentru carnitină şi sensibilitatea malonil-CoA a carnitinei palmitoil transferazei I în ţesuturile animale şi umane. Demonstrarea prezenţei malonil-CoA în ţesuturile non-hepatice ale şobolanului. Biochem J, 214, 21-28.

Lydell, CP, Chan, A., Wambolt, RB, et al. (2002). Piruvat dehidrogenaza şi reglarea oxidării glucozei în inimile de şobolan hipertrofiate. Cardiovasc Res, 53, 841851.

Allard, MF, Wambolt, RB, Longnus, SL şi colab. (2000). Inimile de şobolan hipertrofiate sunt mai puţin sensibile la efectele metabolice şi funcţionale ale insulinei. Am J Physiol Endocrinol Metab, 279, E487-E493.

Hayashi, T., Hirshman, MF, Kurth, EJ, et al. (1998). Dovezi pentru medierea protein kinazei activate de 5'AMP a efectului contracţiei musculare asupra transportului de glucoză. Diabet, 47, 1369-1373.

Girard, J., Ferre, P., & Foufelle, F. (1997). Mecanisme prin care carbohidraţii reglează expresia genelor pentru enzimele glicolitice şi lipogenice. Annu Rev Nutr, 17, 325-352.

Vaulont, S., Vasseur-Cognet, M., & Kahn, A. (2000). Reglarea glucozei a transcripţiei genelor. J Biol Chem, 275, 31555-31558.

Karns, L., Kariya, K., & Simpson, P. (1995). Elementele M-CAT, CArG şi Sp1 sunt necesare pentru inducerea alfa 1-adrenergică a promotorului alfa-actinei scheletice în timpul hipertrofiei miocitelor cardiace. Factor de amplificare transcripţională-1 şi protein kinaza C ca traductoare conservate ai programului fetal în creşterea cardiacă. J Biol Chem, 270, 410-417.

Tian, R., D'Agostino, J., Jain, M., şi colab. (2000). Creşterea intrării de glucoză bazală prin supraexprimarea cardiacă specifică a GLUT1 determină hipertrofie şi rezistenţă la insulină în inimile şoarecilor. Circulaţie, 102(8) (rezumat).

Young, ME, Laws, FA, Goodwin, GW, et al. (2001). Reactivarea receptorului alfa activat de proliferatorul peroxizomului este asociată cu disfuncţia contractilă în inima hipertrofiată de şobolan. J Biol Chem, 276, 44390-44395.

Abel, ED, Litwin, SE şi Sweeney, G. (2008). Remodelarea cardiacă în obezitate. Physiol Rev, 88, 389-419.

Kenchaiah, S., Evans, JC, Levy, D., şi colab. (2002). Obezitatea şi riscul de insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 347, 305-313.

Friedman, JJ (2002). Grăsime în toate locurile greşite. Nature, 415, 268-269.

Virchow, R. (1858). Die Zellularpathologie und ihre Begrundung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin: Un Hirschwald.

Harmancey, R., Wilson, CR şi Taegtmeyer, H. (2008). Adaptarea şi inadaptarea inimii în obezitate. Hipertensiune arterială, 52, 181-187.

Listenberger, LL, Ory, DS şi Schaffer, JE (2001). Apoptoza indusă de palmitat poate apărea printr-o cale independentă de ceramidă. J Biol Chem, 276, 14890-14895.

Chiu, HC, Kovacs, A., Blanton, RM, et al. (2005). Expresia transgenică a proteinei de transport acizilor graşi 1 în inimă provoacă cardiomiopatie lipotoxică. Circ Res, 96, 225-233.

Andrade, FH, Reid, MB şi Westerblad, H. (2001). Răspunsul contractil al muşchilor scheletici la concentraţii scăzute de peroxid: sensibilitatea miofibrilară la calciu ca ţintă probabilă pentru modularea redox. FASEB J, 15, 309-311.

Sharma, S., Adrogue, JV, Golfman, L., et al. (2004). Acumularea lipidelor intramiocardice în inima umană în deficienţă seamănă cu inima de şobolan lipotoxică. FASEB J, 18, 16921700.

Hammer, S., Snel, M., Lamb, HJ, şi colab. (2008). Restricţia calorică prelungită la pacienţii obezi cu diabet zaharat de tip 2 scade conţinutul de trigliceride miocardice şi îmbunătăţeşte funcţia miocardică. J Am Coll Cardiol, 52, 1006-1012.

Peterson, LR, Herrero, P., Schechtman, KB, et al. (2004). Efectul obezităţii şi rezistenţei la insulină asupra metabolismului substratului miocardic şi eficienţei la femeile tinere. Circulation, 109, 2191-2196.

Viljanen, APM, Karmi, A., Borra, R., et al. (2009). Efectul restricţiei calorice asupra absorbţiei miocardice a acizilor graşi, a masei ventriculare stângi şi a activităţii cardiace la adulţii obezi. Am J Cardiol, 103, 1721-1726.

Leichman, JG, Wilson, EB, Scarborough, T., et al. (2008). Inversarea dramatică a tulburărilor în metabolismul muscular şi a funcţiei ventriculare stângi după chirurgia bariatrică. Am J Med, 121, 966-973.

Ramani, GV, McCloskey, C., Ramanathan, RC, et al. (2008). Siguranţa şi eficacitatea chirurgiei bariatrice la pacienţii cu obezitate morbidă cu insuficienţă cardiacă sistolică severă. Clin Cardiol, 31, 516-520.

Garcia, MJ, McNamara, PM, Gordon, T., şi colab. (1974). Morbiditatea şi mortalitatea la diabetici în populaţia Framingham. Studiu de urmărire de şaisprezece ani. Diabet, 23, 105-111.

Solang, L., Malmberg, K., & Ryden, L. (1999). Diabet zaharat şi insuficienţă cardiacă congestivă. Sunt necesare cunoştinţe suplimentare. Eur Heart J, 20, 789-795.

Taegtmeyer, H., McNulty, P. şi Young, ME (2002). Adaptarea şi inadaptarea inimii în diabet: partea I: concepte generale. Circulaţie, 105, 1727-1733.

Depre, C., Young, ME, Ying, J., et al. (2000). Modificări induse de streptozotocină în expresia genei cardiace în absenţa disfuncţiei contractile severe. J Mol Cell Cardiol, 32, 985-996.

McGarry, JD (1992). Şi dacă Minkowski ar fi fost ageusic? Un unghi alternativ pentru diabet. Science, 258, 766-770.

Bing, RJ (1955). Metabolismul inimii. HarveyLect, 50, 27-70.

Ungar, I., Gilbert, M., Siegel, A., et al. (1955). Studii asupra metabolismului miocardic: IV. Metabolismul miocardic în diabet. Am J Med, 18, 385-396.

Finck, BN, Lehman, JJ, Leone, TC şi colab. (2002). Fenotipul cardiac indus de supraexpresia PPARa imită cel cauzat de diabetul zaharat. J Clin Invest, 109, 121-130.

Sakamoto, J., Barr, RL, Kavanagh, KM, et al. (2000). Contribuţia malonil-CoA decarboxilazei la ratele ridicate de oxidare a acizilor graşi observate la inima diabetică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278, H1196-H1204.

Aasum, E., Hafstad, AD, Severson, DL, et al. (2003). Modificări dependente de vârstă în metabolism, funcţie contractilă şi sensibilitate ischemică la inimile de la şoareci db/db. Diabet, 52, 434-441.

Young, ME, Guthrie, PH, Razeghi, P., et al. (2002). Deteriorarea oxidării acizilor graşi cu lanţ lung şi disfuncţie contractilă la inima obeză de şobolan Zucker. Diabet, 51, 2587-2595.

Peterson, LR, Herrero, P., McGill, J., et al. (2008). Acizii graşi şi insulina modulează metabolismul substratului miocardic la oamenii cu diabet de tip 1. Diabet, 57, 32-40.

Herrero, P., Peterson, LR, McGill, JB, et al. (2006). Creşterea metabolismului acizilor graşi miocardici la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1. J Am Coll Cardiol, 47, 598-604.

Diamant, M., Lamb, HJ, Groeneveld, Y., et al. (2003). Disfuncţia diastolică este asociată cu metabolismul miocardic alterat la pacienţii asimptomatici normotensivi cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat. J Am Coll Cardiol, 42, 328-335.

Sânchez-Barriga, JJ, Rangel, A., Castaneda, R., et al. (2000). Disfuncţia diastolică a ventriculului stâng secundară hiperglicemiei la pacienţii cu diabet zaharat de tip II. Arch Med Res, 32, 44-47.

Factor, SM, Bhan, R., Minase, T., et al. (1981). Cardiomiopatia hipertensiv-diabetică la şobolan: un model experimental de boală umană. Am J Pathol, 102, 19-28.

Moncada, S., Palmer, RM, & Higgs, EA (1991). Oxidul nitric: fiziologie, fiziopatologie şi farmacologie. Pharmacol Rev, 43, 109-142.

Stumpe, T., Decking, Marea Britanie şi Schrader, J. (2001). Oxidul nitric reduce aportul de energie prin acţiune directă asupra lanţului respirator în cardiomiocitele izolate. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 280, H2350-H2356.

Recchia, FA, McConnell, PI, Loke, KE şi colab. (1999). Oxidul nitric controlează utilizarea substratului cardiac la câinele conştient. Cardiovasc Res, 44, 325-332.

Loke, KE, McConnell, PI, Tuzman, JM şi colab. (1999). Oxidul azotic endotelial derivat din oxid nitric sintaza este un regulator fiziologic al consumului miocardic de oxigen. Circ Res, 84, 840-845.

Depre, C., Gaussin, V., Ponchaut, S., et al. (1998). Inhibarea captării miocardice a glucozei de către cGMP. Am J Physiol, 274, H1443-H1449.

Young, ME, Radda, GK şi Leighton, B. (1997). Oxidul nitric stimulează transportul şi metabolismul glucozei în mușchiul scheletic de șobolan in vitro. Biochem J, 322, 223-228.

Rozec, B., Erfanian, M., Laurent, K., et al. (2009). Nebivololul, un beta(1)-blocant selectiv vasodilatator, este un agonist al receptorilor beta(3)-adrenergici în inima umană transplantată fără eşec. J Am Coll Cardiol, 53, 1532-1538.

Rudiger, A. şi Singer, M. (2007). Mecanisme ale disfuncţiei cardiace induse de sepsis. Crit Care Med, 35, 1599-1608.

Kapadia, S., Dibbs, Z., Kurrelmeyer, K., şi colab. (1998). Rolul citokinelor în inima umană defectuoasă. Cardiol Clin, 16, 645-656.

Mann, DL, Knueferman, P. şi Baumgarten, G. (2000). Citokinele în boala cardiacă ischemică şi insuficienţa cardiacă. Dialog Cardiovasc Med, 5, 135-146.

Zell, R., Geck, P., Werdan, K., şi colab. (1997). TNF-alfa şi IL-1 alfa inhibă atât activitatea piruvat dehidrogenazei, cât şi funcţia mitocondrială în cardiomiocite: dovezi pentru afectarea primară a funcţiei mitocondriale. Mol Cell Biochem, 177, 61-67.

Tatsumi, T., Matoba, S., Kawahara, A., et al. (2000). Producţia de oxid nitric indusă de citokine inhibă producţia de energie mitocondrială şi afectează funcţia contractilă în miocitele cardiace de şobolan. J Am Coll Cardiol, 35, 1338-1346.

Lin, WJ şi Yeh, WC (2005). Implicaţia receptorului Toll şi a semnalizării factorului de necroză tumorală alfa în şocul septic. Soc, 24, 206-209.

Sekiguchi, K., Tian, Q., Ishiyama, M., et al. (2007). Inhibarea activităţii PPAR-alfa la şoareci cu expresie restrictivă cardiacă a factorului de necroză tumorală: rolul potenţial al TGF-beta/Smad3. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292, H1443-H1451.

Depre, C. şi Taegtmeyer, H. (2000). Aspecte metabolice ale supravieţuirii celulare programate şi ale morţii celulare în inimă. Cardiovasc Res, 45, 538-548.

Jackson, SP şi Tjian, R. (1988). O-glicozilarea factorilor de transcripţie eucarioţi: implicaţii pentru mecanismele de reglare transcripţională. Cell, 55, 125-133.

Clark, RJ, McDonough, PM, Swanson, E., şi colab. (2003). Diabetul şi hiperglicemia însoţitoare afectează ciclul calciului cardiomiocitelor prin creşterea O-GlcNAcilării nucleare. J Biol Chem, 278, 44230-44237.

Young, ME, Yan, J., Razeghi, P., et al. (2007). Reglarea propusă a expresiei genelor de către glucoză în inima rozătoarelor. Gene Regul Syst Bio, 1, 251-262.

Malhotra, R., & Brosius, FC (1999). Absorbţia glucozei şi glicoliza reduc apoptoza indusă de hipoxie în miocite cardiace de şobolan neonatal de cultură. J Biol Chem, 274, 1256712575.

Doenst, T., Richwine, RT, Bray, MS, et al. (1999). Insulina îmbunătăţeşte recuperarea funcţională şi metabolică a inimii de şobolan reperfuzată. Ann Thorac Surg, 67, 1682-1688.

Saltiel, AR şi Kahn, CR (2001). Semnalizarea insulinei şi reglarea metabolismului glucozei şi lipidelor. Nature, 414, 799-806.

Shioi, T., Kang, PM, Douglas, PS şi colab. (2000). Calea fosfoinozitid 3-kinazei conservată determină dimensiunea inimii la şoareci. EMBO J, 19, 2537-2548.

Matsui, T., Tao, J., del Monte, F., et al. (2001). Activarea Akt păstrează funcţia cardiacă şi previne leziunile după ischemia cardiacă tranzitorie in vivo. Circulation, 104, 330-335.

Sharma, S., Guthrie, PH, Chan, SS, şi colab. (2007). Fosforilarea glucozei este necesară pentru semnalizarea mTOR dependentă de insulină în inimă. Cardiovasc Res, 76, 71-80.

Cook, SA, Matsui, T., Li, L., et al. (2002). Efectele transcripţionale ale activării cronice a Akt în inimă. J Biol Chem, 277, 22528-22533.

Jonassen, AK, Sack, MN, Mjos, OD şi colab. (2001). Protecţia miocardică prin insulină la reperfuzie necesită administrare precoce şi este mediată prin semnalizarea supravieţuirii celulelor kinazei Akt şi p70s6. Circ Res, 89, 1191-1198.

Gottlob, K., Majewski, N., Kennedy, S., et al. (2001). Inhibarea evenimentelor apoptotice timpurii de către Akt/PKB depinde de prima etapă a glicolizei şi hexokinazei mitocondriale. Genes Dev, 15, 1406-1418.

Robey, RB, Ma, J., Santos, AV, et al. (2002). Reglarea activităţii şi expresiei hexokinazei celulelor mezangiale prin factorul de creştere asemănător factorului de creştere epidermic care leagă heparina. J Biol Chem, 277, 14370-14378.

Bialik, S., Cryns, VL, Drincic, A., et al. (1999). Calea apoptotică mitocondrială este activată de privarea de ser şi glucoză în miocitele cardiace. Circ Res, 85, 403-414.

Schaffer, SW, Croft, CB şi Solodushko, V. (2000). Efectul cardioprotector al hiperglicemiei cronice: efect asupra apoptozei şi necrozei induse de hipoxie. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278, 1948-1954.

Moley, KH (2000). Mueckler MM. Transportul glucozei şi apoptoza. Apoptoza, 5, 99-105.

Zhou, YT, Grayburn, P., Karim, A., et al. (2000). Boala cardiacă lipotoxică la şobolani obezi: implicaţii pentru obezitatea umană. Proc Natl Acad Sci USA, 97, 1784-1789.

Zhu, P., Lu, L., Xu, Y., şi colab. (2000). Troglitazona îmbunătăţeşte recuperarea funcţiei ventriculare stângi după ischemia regională la porci. Circulation, 101, 1165-1171.

Gudz, TI, Tserng, KY şi Hoppel, CL (1997). Inhibarea directă a complexului III al lanţului respirator mitocondrial de către ceramidă permeabilă celulară. J Biol Chem, 272, 2415424158.

156 d'Alche, P., Clauser, P., Morel, M., et al. (1991). Evaluarea cu cartografierea potenţială a efectului protector cardiac al unui medicament. Exemplu de trimetazidină. J Pharmacol Methods, 26, 43-51.

Detry, JM, Sellier, P., Pennaforte, S., et al. (1994). Trimetazidină: un nou concept în tratamentul anginei pectorale. Comparaţie cu propranololul la pacienţii cu angină stabilă. Grupul european de studiu multicentric cu trimetazidină. Br J Clin Pharmacol, 37, 279-288.

Kantor, PF, Lucien, A., Kozak, R., et al. (2000). Medicamentul antianginos trimetazidina schimbă metabolismul energetic cardiac de la oxidarea acizilor graşi la oxidarea glucozei prin inhibarea tiolazei A 3-cetoacil coenzimei mitocondriale cu lanţ lung. Circ Res, 86, 580-588.

Vitale, C., Wajngaten, M., Sposato, B., et al. (2004). Trimetazidina îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă şi calitatea vieţii la pacienţii vârstnici cu boală coronariană. Eur Heart J, 25, 1814-1821.

Tuunanen, H., Engblom, E., Naum, A., şi colab. (2008). Trimetazidina, un modulator metabolic, are beneficii cardiace şi extracardiace în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. Circulaţie, 118, 1250-1258.

Zacharowski, K., Blackburn, B. şi Thiemermann, C. (2001). Ranolazina, un inhibitor parţial al oxidării acizilor graşi, reduce dimensiunea infarctului miocardic şi eliberarea de troponină T cardiacă la şobolan. Eur J Pharmacol, 418, 105-110.

Clarke, B., Wyatt, KM şi McCormack, JG (1996). Ranolazina creşte piruvat dehidrogenaza activă în inimile de şobolan normoxice perfuzate: dovezi pentru un mecanism indirect. J Mol Cell Cardiol, 28, 341-350.

Chandler, MP, Stanley, WC, Morita, H., et al. (2002). Tratamentul pe termen scurt cu ranolazină îmbunătăţeşte eficienţa mecanică la câinii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circ Res, 91, 278-280.

Lautamaki, R., Airaksinen, KE, Seppanen, M., şi colab. (2005). Rosiglitazona îmbunătăţeşte absorbţia miocardică a glucozei la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi boală coronariană: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 16 săptămâni. Diabet, 54, 2787-2794.

Wilmsen, HM, Ciaraldi, TP, Carter, L., et al. (2003). Tiazolidindionele reglează în sens pozitiv absorbţia afectată a acizilor graşi în muşchii scheletici ai subiecţilor cu diabet de tip 2. Am J Physiol Endocrinol Metab, 285, E354-E362.

Tuunanen, H., Engblom, E., Naum, A., şi colab. (2006). Epuizarea acizilor graşi liberi scade acut activitatea cardiacă şi eficienţa în insuficienţa cardiacă cardiomiopatică. Circulation, 114, 2130-2137.

Di Lisa, F., Menabo, R., & Siliprandi, N. (1989). Protecţia cu L-propionil-carnitină a mitocondriilor în inimile ischemice de şobolan. Mol Cell Biochem, 88, 169-173.

Liedtke, AJ, DeMaison, L. şi Nellis, SH (1988). Efectele L-propionilcarnitinei asupra recuperării mecanice în timpul refluxului în inimile intacte. Am J Physiol, 255, 169-176.

Russell, RR, Mommessin, JI şi Taegtmeyer, H. (1995). Îmbunătăţirea mediată de propionil-L-carnitină a funcţiei contractile a inimilor de şobolan care oxidează acetoacetatul. Am J Physiol, 268, H441-H447.

Paulson, DJ, Traxler, J., Schmidt, M., et al. (1986). Protecţia miocardului ischemic prin L-propionil-carnitină: efecte asupra recuperării debitului cardiac după ischemie şi reperfuzie, transportul carnitinei şi oxidarea acizilor graşi. Cardiovasc Res, 20, 536-541.

Opie, LH (1979). Rolul carnitinei în metabolismul acizilor graşi a miocardului normal şi ischemic. Am Heart J, 97, 375-388.

Kaido, M., Fujimura, H., Ono, A., et al. (1997). Anomalii mitocondriale într-un model murin de deficit primar de carnitină. Eur Neurol, 38, 302-309.

Paulson, DJ (1998). Cardiomiopatie indusă de deficit de carnitină. Mol Cell Biochem, 180, 33-41.

Stanley, CA, DeLeeuw, S., Coates, PM, et al. (1991). Cardiomiopatie cronică şi slăbiciune sau copii acute cu un defect în absorbţia carnitinei. Ann Neurol, 30, 709716.

Tripp, ME, Katcher, ML, Peters, HA, et al. (1981). Deficitul sistemic de carnitină care se prezintă ca fibroelastoză endomiocardică familială. N Engl J Med, 305, 385-390.

CAPITOLUL 21

Compoziția corporală și insuficiența cardiacă din perspectivă istorică și publică: Paradoxul obezității, 330

Definiția Cașexiei cardiace, 331 Mecanisme ale corpului alterat

Compoziția în insuficiența cardiacă cronică, 332

Nutriția și reglarea hrănirii, 332

Activarea imună cronică, 334 Insuficiență anabolică, 334

Mecanisme de risipire în corpuri diferite

Compartimente, 336

Muschi, 336

Țesut gras, 336

Os, 337

Abordări terapeutice ale dezechilibrului metabolic, pierderii în greutate și cașexiei în CHF, 337

Impactul terapiei actuale cu CHF asupra compoziției corporale și echilibrului metabolic, 337

Nutriție, 339 Farmacoterapia cardiacă

Cachexia, 340

Concluzie și perspective, 341

Modificări ale nutriției și masei corporale în insuficiența cardiacă

Wolfram Doehner, Stephan von Haehling și Stefan D. Anker

Tratamentul insuficienței cardiace cronice (ICC) a făcut progrese semnificative în ultimele 2 decenii. Cu atât mai mult, înțelegerea noastră a bolii s-a dezvoltat de la un model hemodinamic de simplu eșec de pompare la o abordare complexă, care include mai multe sisteme corporale și organe și țesuturi periferice. Terapia acută și cronică îmbunătățită și o populație în creștere constantă în vârstă au dus la o prevalență și incidență în creștere a ICC.

Prevalenţa CHF a fost estimată la aproximativ 0,3% până la 2,4%, ceea ce înseamnă că 5 milioane de oameni din Statele Unite sunt afectaţi.1 Insuficienţa cardiacă reprezintă 970.000 de spitalizări şi 12 până la 15 milioane de vizite la cabinete în ambulatoriu în această ţară pe an. În general, incidenţa CHF este în creştere constantă în majoritatea ţărilor europene şi în Statele Unite. Insuficienţa cardiacă este în primul rând un diagnostic în rândul vârstnicilor şi, odată cu îmbătrânirea populaţiei, se anticipează o creştere suplimentară a prevalenţei cu proporţie epidemică. Estimările actuale se ridică la o incidenţă globală de 0,1% până la 0,5% pe an, cu dublarea cifrelor, fiecare deceniu atingând 3% la cei peste 75 de ani.

Mai mulţi pacienţi supravieţuiesc evenimentelor cardiace acute şi trăiesc o perioadă prelungită de timp într-o stare de insuficienţă cardiacă compensată. În consecinţă, complicaţiile progresiei bolii pe termen lung ies din ce în ce mai mult în prim-plan în prezentarea clinică a pacienţilor. Insuficienţa metabolică sistemică a apărut ca caracteristică inerentă insuficienţei cardiace cronice. Semnalizarea hormonală dezechilibrată duce la modificări adaptive şi eventual dezadaptative ale fluxului metabolic şi, prin urmare, la menţinerea ţesutului structural şi a stocării de energie. Scăderea în greutate şi dezvoltarea caşexiei în cursul bolii au fost recunoscute ca o complicaţie severă a ICC cu o deteriorare suplimentară a simptomelor clinice şi un prognostic deosebit de grav.

În ciuda terapiei medicale şi intervenţionale îmbunătăţite a bolilor cardiace, mortalitatea prin ICC rămâne ridicată şi, de fapt, este chiar în creştere datorită factorilor indicaţi anterior. Aproximativ jumătate dintre pacienţii cu ICC mor în decurs de 4 ani de la diagnostic.2 Acest prognostic cu adevărat devastator este comparabil cu cel al unor tipuri de cancer.3

Situaţia se înrăutăţeşte considerabil odată ce caşexia cardiacă a fost diagnosticată. Deşi o definiţie uniformă a caşexiei cardiace a fost supusă dezbaterii de-a lungul anilor (a se vedea discuţia ulterioară), majoritatea cercetătorilor au căzut unanim de acord cu privire la prognosticul deosebit de prost al pacientului cahectic. La pacienţii neselectaţi cu ICC, ratele mortalităţii au fost de până la 50% în subgrupul cahectic, comparativ cu 17% în subgrupul noncahectic la 18 luni de urmărire.4 Deja o cantitate relativ mică de pierdere de ţesut documentată este asociată cu o creştere semnificativă a mortalităţii. Consideraţiile privind o anumită limită pentru pierderea în greutate pentru a identifica pacienţii cu risc mai mare sunt de o relevanţă deosebită pentru evaluarea clinică şi identificarea pacienţilor cu caşexie şi sunt discutate în detaliu mai târziu.

Caşexia nu este asociată doar cu un rezultat slab, ci şi cu o stare simptomatică avansată, o calitate slabă a vieţii şi un răspuns nefavorabil la medicamente.

tratament. Deşi anorexia este cu siguranţă o caracteristică comună în IC şi un factor care contribuie la pierderea în greutate, această caracteristică singură nu poate explica modificările metabolice observate în timpul acestei perturbări. Este printre cele mai frecvente concepţii greşite că hrănirea şi suplimentarea nutriţională şi calorică îmbunătăţită pot fi suficiente pentru a inversa în mod adecvat procesul de pierdere în greutate la

pacienţii cu caşexie. Scăderea în greutate la pacientul cahectic afectează predominant proteina musculară; cu toate acestea, osul şi ţesutul adipos sunt de asemenea afectate mai târziu în cursul bolii. Termenele diferă mult între pacienţi. Abia începem să înţelegem factorii care declanşează progresia de la ICC ambulatoriu stabil din punct de vedere clinic şi ponderal la caşexia cardiacă. Caşexia nu este o caracteristică unică a ICC, dar este observată şi în stadiile avansate ale unei game de boli cronice, inclusiv cancerul, bolile cronice de rinichi şi ficat, artrita reumatoidă, sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) şi altele. Pe baza asemănărilor observate în procesele de semnalizare şi reglare la pacienţii cahectici de origine diferită, a fost emisă o cale finală comună de pierdere în greutate în boala cronică.5

În acest capitol este prezentată o privire de ansamblu asupra cunoştinţelor actuale despre dezechilibrul metabolic, aspectele nutriţionale şi semnificaţia caşexiei cardiace în ICC.

## COMPOZIŢIA CORPORULUI ŞI INSUFICIENTA CARDIACA DIN PERSPECTIVA ISTORICĂ ŞI PUBLICĂ: PARADOXUL OBEZITĂŢII

Pierderea în greutate şi dezvoltarea caşexiei în asociere cu bolile cardiace sunt cunoscute de secole de medici ca „signum mali ominis", indicând boala în stadiu terminal şi calitatea vieţii precare. Caşexia (greacă: „rau" din kakos; „starea lui hexis") constituie faza sa terminală şi se dezvoltă în stadii avansate ale diferitelor boli cronice (de exemplu, ICC, boala pulmonară obstructivă cronică sau cancer). Deja în Grecia antică, o clinică pitorească

descrierea caşexiei a fost oferită de Hipocrate: „Carnea se consumă şi devine apă,... abdomenul se umple de apă, picioarele şi picioarele se umflă, umerii, claviculele, pieptul şi coapsele se topesc.. Boala este fatală.6” În ciuda schimbării manifeste a formei şi aspectului

pacientului, o stare de investigaţie sistematică nu a fost extinsă recent în acest aspect. Slăbiciunea şi dorinţa redusă de a mânca au fost uşor acceptate ca mecanism de bază al pierderii în greutate.7 Investigarea tot mai mare a semnificaţiei şi mecanismelor subiacente ale pierderii în greutate şi modificărilor compoziţiei corporale în ICC a relevat impactul semnificativ al insuficienţei metabolice ca trăsătură caracteristică a fiziopatologiei CHF care contribuie atât la morbiditatea, cât şi la mortalitatea pacienţilor.

Greutatea corporală este un parametru dinamic şi are un anumit ritm pe durata vieţii.8 În prezent, conştientizarea publicului cu privire la greutatea corporală şi compoziţia corporală este mai preocupată de excesul de greutate şi de creşterea în greutate decât de pierderea în greutate şi, prin urmare, majoritatea programelor la adulţi vizează reducerea dimensiunii corporale. Acest lucru face dificilă stabilirea unei opinii mai diferenţiate asupra asocierii dintre compoziţia corporală şi morbiditate şi mortalitate. Trebuie remarcat, totuşi, că principiile care au fost dovedite pentru populaţiile sănătoase pot să nu fie aplicabile pe deplin în situaţia pacienţilor cu boli cronice. De fapt, s-au acumulat dovezi convingătoare că criteriile OMS ale indicelui de masă corporală normal (IMC, Figura 21-1) pot să nu fie aplicabile pacienţilor cu ICC în ceea ce priveşte supravieţuirea optimă.

Date mai recente dintr-o analiză în colaborare a 57 de studii prospective cu mai mult de 890.000 de participanţi, mai ales în Europa de Vest şi America de Nord, au arătat, de asemenea, la nivel epidemiologic, că IMC mai mic de 22,5 kg/m2 este asociat invers cu mortalitatea generală, în principal din cauza asocierilor inverse puternice cu bolile respiratorii şi cancerul pulmonar.10

Într-un număr de populaţii cu ICC din studii mari controlate multicentric, a reieşit că pacienţii cu supraponderali şi obezitate uşoară au rate de supravieţuire mai bune decât pacienţii cu un IMC mai mic de 25 kg/m2, limita superioară a normalului conform criteriilor OMS. Din studiul Digitalis Investigation Group (DIG), au fost analizaţi 7767 de pacienţi, arătând o asociere mai degrabă liniară decât în formă de U între IMC şi supravieţuire.11 Chiar şi după ajustarea multivariabilă, pacienţii supraponderali şi obezi au avut un risc mai mic de deces (HR 0,88, 95% CI 0,80 până la 0,96 şi HR 0,92%, IC1, 0,92%, 0,92%, IC1, 0,92%, IC). respectiv) comparativ cu IMC normal. În populaţia de studiu a programului Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM), 7599 de pacienţi cu ICC (NYHA II-IV) cu un spectru larg de fracţie de ejecţie a ventriculului stâng (media 39%) au fost analizaţi pentru IMC şi supravieţuire; 1831 de pacienţi au decedat în timpul urmăririi (în medie 37,7 luni). Supravieţuirea optimă a fost observată la subgrupul de pacienţi cu un IMC de 30 până la 34,9 kg/m2, cu o creştere gradată a riscului de mortalitate la loturile cu IMC mai mic (vezi Figura 21-1).12 Mai mult, riscul crescut de deces la pacienţii cu IMC mai mare de 35 nu a fost semnificativ statistic. Aceste asocieri nu au fost modificate de vârstă, fumat sau FEVS.

Într-o analiză post-hoc a 5010 pacienţi din Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), din nou, a fost observată o asociere liniară treptată între IMC şi rata mortalităţii (Tabelul 21-1).13 Într-o meta-analiză a nouă studii observaţionale în populaţii cu ICC, a fost evaluat efectul greutăţii corporale asupra mortalităţii de toate cauzele, cu o perioadă de urmărire de

28 de pacienţi, într-o perioadă de urmărire totală de pacienţi. 2,7 ani.14 Anchetatorii au raportat constatarea uniformă că, în toate studiile incluse în analiză, supraponderalitatea şi obezitatea au fost asociate cu rate mai scăzute ale mortalităţii de toate cauzele şi ale mortalităţii cardiovasculare.

**S**

**o'**

**5'**

**Z c**

**o'**

**tu**

**FIGURA 21-1 Mortalitatea în programul de studiu CHARM în subgrupele de pacienţi în funcţie de IMC. Cea mai scăzută mortalitate a fost observată în subgrupul IMC 30 q3 până la 34,9, cu o creştere treptată a riscului în grupurile cu IMC mai scăzut. (Adaptat de Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, et al. Indicele de masă corporală şi prognostic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: perspective din candesartan în insuficienţa cardiacă: evaluarea reducerii mortalităţii şi morbidităţii (CHARM) pro- (2. gram. Circulation 2007;1 16:627-636.) ='**

**n> tu 3**

Constatarea constantă că IMC mai mare nu este asociat cu o mortalitate crescută în ICC este opusă curbei în formă de U a asocierii dintre IMC şi supravieţuire, care este cunoscută din analizele populaţionale. Această descoperire i-a determinat pe cercetători să inventeze termenul „paradox al obezităţii”.11 Interesant, aspectul „paradoxului” poate fi privit ca o reflectare a aşteptărilor care sunt alimentate din studiile epidemiologice la subiecţii sănătoşi. O concluzie importantă din aceste constatări este că echilibrul metabolic şi compoziţia corporală trebuie privite dintr-o perspectivă diferită la pacienţii cu o boală cronică, cum ar fi CHF, în comparaţie cu subiecţii sănătoşi. Perspectivele şi „cunoştinţele comune” asupra greutăţii şi compoziţiei corporale de la o populaţie normală sănătoasă pot să nu fie traduse necritic la astfel de populaţii de pacienţi, deoarece pot exista diferenţe semnificative în homeostazia metabolică la pacienţii cronici.

Definiţia Cardiac Cachexia

Deciziile clinice în medicina modernă se bazează în mare măsură pe variabile cuantificabile ca bază pentru definiţii clare şi ghiduri pentru identificarea şi gestionarea afecţiunilor medicale. Din păcate, nu există o definiţie universală disponibilă pentru identificarea

adecvată a pacienţilor cahectici sau a pacienţilor cu risc.15 Până acum rămâne la latitudinea medicului individual să observe acest aspect important în progresia bolilor. Confuzia suplimentară este cauzată de nomenclatura inconsecventă folosită atunci când descrie pierderea corporală. Într-adevăr, termeni descriptivi precum „caşexie", „anorexie", „sarcopenie", „malnutriţie" şi chiar „hipercatabolism" sunt adesea folosiţi ca sinonimi. în timp ce

**332 sarcopenia se referă la pierderea musculară „normală" asociată vârstei,16 greutatea poate rămâne în mare măsură echilibrată, deoarece muşchiul I este înlocuit cu ţesut adipos. Spre deosebire de caşexie, pierderea în greutate din cauza malnutriţiei şi anorexiei este complet reversibilă cu un aport alimentar adecvat. Pierderea poftei de mâncare sau anorexia provoacă mai degrabă pierderea masei adipoase decât a ţesutului muscular. Malnutriţia CH 21 este, de asemenea, asociată cu pierderea corporală, în principal a ţesutului adipos. În cele din urmă, termenul „hipercatabolism" nu poate fi evaluat în timpul examenului clinic şi nu apreciază procesele anabolice ca fiind cealaltă parte a echilibrului metabolic.17**

Mai multe definiţii ale caşexiei cardiace au fost prezentate în diferite studii folosind o serie de teste clinice, cum ar fi grosimea pliului pielii, conţinutul de ţesut adipos, IMC şi altele.

Definiţia recent propusă, derivată din baza de date SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) pare cea mai potrivită pentru a îndeplini cerinţele de utilitate şi aplicabilitate clinică.18 În populaţia de studiu SOLVD de 1929 de pacienţi cu ICC, o pierdere în greutate needematoasă mai mare de 6% din greutatea corporală totală pe o perioadă de 6 sau mai multe luni a fost identificată ca fiind un predictor de mortalitate de la 5 la 5%. 15%. Această constatare a fost validată în populaţia de studiu a studiului V-HeFT II, confirmând puterea prognostică puternică şi independentă a acestei limite de a prezice mortalitatea la pacienţii cu ICC.

Mai multe aspecte sunt importante pentru a sublinia aplicabilitatea acestei definiţii. În primul rând, procesul dinamic de pierdere de ţesut, mai degrabă decât o evaluare unică a IMC, este apreciat ca principiu de bază al caşexiei, evitând părtinirea din partea compoziţiei corporale astenice constituţionale. Pierderea în greutate observată poartă informaţiile semnificative ale unei spirale dăunătoare în curs de degradare a ţesuturilor (Figura 21-2).19

În al doilea rând, o scădere în greutate mai mare de 6% din greutatea corporală este în comparaţie, o mică diferenţă care este în contrast cu percepţia destul de tradiţională a pacienţilor cahectici. Mai mult, metoda simplă de a obţine un istoric al greutăţii asigură caracterul practic şi aplicabilitatea definiţiei în orice condiţie clinică fără costuri. În special, severitatea caşexiei cardiace poate să nu se coreleze întotdeauna cu criteriile clasice de severitate a bolii, ca o clasă funcţională a Asociaţiei Inimii din New York (NYHA), fracţia de ejecţie a ventriculului stâng sau durata efortului.

În ultimii ani s-au desfăşurat o serie de conferinţe cu scopul de a ajunge la un consens pentru o definiţie comună a caşexiei în bolile cronice. Conform documentului de consens publicat recent, rezultat în urma acestor conferinţe5, caşexia trebuie luată în considerare la pacienţii adulţi cu boli cronice, care prezintă o scădere în greutate de 5% sau mai mult în până la 12 luni (sau au un indice de masă corporală <20) şi respectă cel puţin trei din cinci criterii clinice sau de laborator (Tabelul 21-2). Cu această definiţie a caşexiei, rezultatele studiului intervenţional vor fi mai aplicabile caşexiei de diferite cauze, iar căutarea unui tratament eficient poate atinge anumite repere în viitorul apropiat.

Mecanisme de modificare a compoziţiei corporale în insuficienţa cardiacă cronică

Caşexia cardiacă ca entitate clinică este recunoscută ca un sindrom complex cu factori multipli interrelaţionaţi. Pacienţii experimentează de obicei pierderea progresivă în greutate cu modificări ale compoziţiei corporale şi homeostazie perturbată a mai multor sisteme ale corpului. Există dovezi pentru activarea sistemelor neuroendocrine şi inflamatorii, creşterea lipolizei, pierderea musculară, lipsa poftei de mâncare şi malabsorbţia.23-24 Importanţa căilor individuale şi interacţiunea lor exactă sunt încă incomplet înţelese.

**FIGURA 21-2 Mortalitatea pacienţilor cu ICC în subgrupe în funcţie de IMC şi cu greutate corporală stabilă (cifrele arată intervalul IMC pe grup) în comparaţie cu pacienţii cu pierdere în greutate observată de 7,5% din greutatea corporală (curba neagră). Cea mai bună supravieţuire a fost observată la pacienţii cu obezitate uşoară (IMC 28 până la 32). Cu toate acestea, cea mai mare mortalitate a avut loc la pacienţii cu pierdere în greutate documentată. (Adaptat de la Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Masa corporală şi supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică fără caşexie: importanţa obezităţii. J Card Fail 2003;9:29-35.)**

**TABELUL 21—2 Definiţia consensuală a caşexiei la un pacient adult: criterii de diagnostic**

Prezenţa unei boli de bază

ŞI

Pierdere în greutate > 5% în 12 luni sau mai puţin (sau indicele de masă corporală <20)

PLUS

**>3 din 5 criterii**

Scăderea forţei musculare

Oboseală

anorexie

Indicele de masă fără grăsimi scăzut

Biochimie anormală

Inflamaţie

Anemie

Albumină serică scăzută

Adaptat după Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Caşexia: o nouă definiţie. Clin Nutr 2008;27:793-9.

Nutriţia şi Reglarea Hrănirii

Pierderea poftei de mâncare şi aportul alimentar inadecvat sunt componente importante care contribuie la dezvoltarea pierderii în greutate şi a caşexiei în ICC. Această anorexie poate apărea ca o consecinţă a invalidităţii simptomatice a pacienţilor din cauza slăbiciune, dispnee, oboseală sau letargie.25 De asemenea, edemul intestinal care duce la greaţă, absorbţia diminuată şi enteropatia cu pierdere de proteine au fost descrise în acest context. consecinţă a mai multor regimuri de medicamente zilnice. De asemenea, restricţiile alimentare impuse pot avea un rol, care, având în vedere cele menţionate anterior, trebuie privit cu mare atenţie la nivel individual.

Reglarea hrănirii este un echilibru reglat complex în cadrul unui model homeostatic de saţietate-foame (Figura 21-3), cu o multitudine de factori implicaţi. Reglarea fină a apetitului este caracterizată de pleiotropism şi redundanţă - două principii cheie în fiziologia echilibrată. Mulţi dintre factorii implicaţi sunt din ce în ce mai investigaţi şi vor fi discutaţi pe scurt cu referire la observaţii specifice

Acţiune orexigenă

Aportul alimentar f Cheltuielile energetice |

Acţiune anti-orexigenă

Aportul alimentar | Cheltuieli cu energie f

**FIGURA 21-3 Reglarea de bază a aportului alimentar şi a cheltuielilor energetice. Interacţiune reciprocă, pleiotropism şi redundanţă. AgRP, proteină înrudită cu agouti; CART, transcriere legată de cocaină şi amfetamine; NPY, neuropeptida Y; POMC, proopiomelanocortin; MSH, hormon de stimulare a melanocitelor; hipotalamus lateral LH; PYY, peptidă YY; VMH, hipotalamus ventromedial; CCK, colecistochinină.**

în CHF. Hipotalamusul a fost identificat ca locul central de reglare a apetitului cu o „zonă de hrănire" laterală şi un „centru de saţietate" medial.27 Stimularea primului a crescut nevoia de a consuma alimente; acesta din urmă declanşează încetarea alimentaţiei. Numeroşi mediatori iau parte la controlul acestor centri din hipotalamus. Pentru o anumită persoană în condiţii normale, un echilibru echilibrat între ambele căi are ca rezultat un punct de referinţă definit individual de greutate corporală şi compoziţie destul de stabilă. Fluctuaţiile excesive de ambele părţi, totuşi, provoacă modificări ale greutăţii şi ale compoziţiei corporale, care se pot transforma în afecţiuni medicale sau boli.

Neuropeptida Y

Neuropeptida Y (NPY) este un neurotransmiţător în sistemul nervos central şi periferic, care este stocat în principal în hipotalamus ca loc central de reglare a apetitului.28 NPY este un jucător central în reglarea apetitului cu o capacitate orexigenă puternică (adică stimularea aportului alimentar). Excreţia de NPY din hipotalamus creşte în timpul postului şi exerciţiilor fizice. Pe lângă creşterea apetitului, este modulată o serie de căi care declanşează o cascadă de semnalizare hormonală. Activitatea parasimpatică şi inducerea factorului de eliberare a corticotropinei sunt stimulate, acesta din urmă producând eliberarea de hormon adrenocorticotrop şi cortizol. Activitatea simpatică şi cheltuielile de energie, pe de altă parte, sunt suprimate. Calea NPY, la rândul său, este suprimată de insulină şi leptina polipeptidică derivată din adipocite (vezi discuţia ulterioară).29

Un studiu pe 30 de pacienţi cu ICC şi 16 martori sănătoşi a demonstrat niveluri plasmatice crescute de NPY la pacienţii cu ICC (P <.01).30 Deşi vasoconstricţia este un efect al NPY endogen, perfuzia intravenoasă a peptidei nu a avut efect hemodinamic.31.

leptina

Leptina (greacă: leptos, „subţire") a fost primul hormon derivat din adipocite care a fost descoperit.32-33 Leptina este produsă exclusiv de adipocite şi identificarea ei a depăşit paradigma conform căreia ţesutul adipos serveşte doar ca depozit de energie pasivă. În consecinţă, există o corelaţie strânsă între dimensiunea ţesutului adipos şi nivelurile serice de leptină cu niveluri mai mari la femei comparativ cu bărbaţi.34 Acesta circulă în fluxul sanguin fie liber, fie legat de proteine şi poate traversa bariera hemato-encefalică. Un număr mare de OBRb, una dintre cele cinci izoforme ale receptorului leptinei, este exprimată în

plexul coroid şi hipotalamus şi, prin urmare, leptina este văzută ca legătura dintre ţesutul adipos şi sistemul nervos central care mediază reglarea centrală a saţietăţii şi a metabolismului energetic. Dincolo de efectele sale centrale, leptina poate avea acţiuni periferice pleiotrope. Receptorii leptinei sunt, de asemenea, exprimaţi în mai multe ţesuturi periferice, cum ar fi insulele pancreatice, ficat, rinichi, plămâni, glandele suprarenale, inimă şi muşchii scheletici. control multihormonal (cum ar fi insulina, glucocorticoizii, catecolaminele).

Este un regulator cheie al aportului alimentar şi al homeostaziei energetice. Nivelurile de leptina cresc odată cu acumularea de ţesut adipos şi scad în timpul privării de grăsime corporală. Într-adevăr, s-a demonstrat că o reducere cu 10% a greutăţii corporale a condus la o reducere cu 53% a leptinei serice, în timp ce o creştere a greutăţii corporale cu 10% a determinat o creştere cu 300% a leptinei serice. Activarea acestui sistem prin celulele pro-opiomelanocortină (POMC), hormonul de stimulare a melanocitelor (MSH) şi receptorul de melanocortină de tip 4 (MC4R) duce în cele din urmă la suprimarea aportului de alimente (efect antiorexigen) şi la creşterea consumului de energie. Pe de altă parte, leptina suprimă calea antagonistă (adică, orexigenă) a proteinei NPY/agouti-related (AgRP).41,42 În plus, ambele sisteme sunt vizate de câteva semnale metabolice periferice, inclusiv insulina, glucoza, grelina şi peptida YY43,44.

În ICC, s-au observat niveluri de leptină păstrate45 şi chiar crescute.46 La pacienţii cahectici, nivelurile leptinei serice sunt semnificativ mai scăzute decât la pacienţii noncahectici, mai degrabă în intervalul valorilor normale.47 În special, cantitatea de ţesut adipos semnificativ redusă la pacienţii cahectici48 poate explica

**334 nivelurile pseudonormale ale leptinei. Într-adevăr, ajustarea pentru cantitatea de ţesut adipos dezvăluie că atât pacienţii cahectici cât şi noncachectici I CHF sunt relativ hiperleptinemici.40 Aceste constatări pledează împotriva rolului predominant al apetitului redus reglat de leptină în dezvoltarea caşexiei cardiace. Efectele indirecte ale hiperleptinemiei pot avea totuşi un rol contributiv la CH 21, cum ar fi prin rezistenţa la insulină şi rezistenţa dobândită la hormonul de creştere, care se observă că ambele sunt legate de hiperleptinemie în CHF.40-49.**

Melanocortinele

Melanocortinele stimulează în primul rând melanogeneza şi/sau steroidogeneza în melanocite şi, respectiv, în celulele corticale suprarenale. Melanocortinele pot lega şi activa cinci receptori diferiţi pentru melanocortină.50 Aportul de alimente şi cheltuiala energetică sunt reglate în principal prin MC4R, care sunt distribuite pe scară largă în sistemul nervos central, inclusiv hipotalamus, talamus şi măduva spinării.51

Melanocortinele sunt antiorexigene şi pierderea semnalizării normale a melanocortinei duce la hiperfagie şi obezitate.52-53-54 Hiperactivitatea acestui sistem, pe de altă parte, ar duce la suprimarea aportului alimentar şi la reglarea cheltuială energetică.55 Sunt tot mai multe dovezi că creşterea activităţii melanocortinei joacă un rol principal în patogeneza.

datorită unei producţii crescute de citokine proinflamatorii sistemice.58 În situaţii experimentale în cancer sau insuficienţă renală, antagoniştii melanocortinei s-au dovedit că îmbunătăţesc aportul alimentar şi masa corporală slabă. Această abordare pare fezabilă pentru terapia caşexiei în boala cronică; cu toate acestea, studiile sunt justificate pentru a testa aplicabilitatea la oameni.59

Grelin

Grelina este produsă în principal în regiunea fundului de ochi a stomacului,00-01, dar este exprimată şi în alte organe, inclusiv în duoden, jejun, ileon şi colon (cu expresie în scădere treptată), unde favorizează motilitatea gastrică. placenta.04 Grelina activă se leagă de receptorul secretagog al hormonului de creştere (GHS-R), un receptor cuplat cu proteina G.05,00 Fiziologic, grelina induce eliberarea hormonului de creştere şi are proprietăţi de reglare a apetitului şi antiinflamatoare. Hormonul de creştere este eliberat într-o manieră dependentă de doză din glanda pituitară la legarea grelinei de GHS-R.00 La om, dozele mari de grelină cresc, de asemenea, nivelurile de hormon adrenocorticotrop — prolactină şi cortizol.07.

Neuronii care exprimă grelina din hipotalamus au contact direct cu neuronii care conţin NPY, proteină legată de agouti (AgRP) şi proopiomelanocortină (POMC; vezi Figura 21-3).08 Prin urmare, este probabil ca grelina să-şi exercite efectul asupra hrănirii prin stimularea eliberării de NPY şi AgRP,09, deşi în general, nu reduce eliberarea de POMC08. bariera hematoencefalică, grelina injectată la periferie este capabilă să stimuleze hipotalamusul70 şi aportul alimentar.71 S-a observat semnalizarea grelinei prin fibrele nervoase aferente ale vagului72, care, printre alte zone ţintă, se proiectează spre stomac şi intestin.

Inhibarea indusă de grelină a exprimării citokinelor proinflamatorii a fost raportată într-o manieră dependentă de timp şi doză,73 şi a fost descrisă proliferarea reglată în jos a celulelor T activate anti-CD3 murine. celule.70

Niveluri plasmatice crescute de grelină au fost demonstrate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cahectică, comparativ cu pacienţii cu ICC noncachectici, în asociere cu niveluri crescute de hormon de creştere şi TNF-a.77 Într-un studiu pilot necontrolat la pacienţii cu ICC predominant cahectic, perfuzia de grelină a arătat rezultate cardiovasculare promiţătoare. FEVS a crescut şi nivelurile plasmatice ale peptidei natriuretice de tip B au scăzut pe parcursul perioadei de tratament de 3 săptămâni. Rezultate similare privind funcţia inimii, greutatea corporală şi compoziţia corporală au fost descrise în modele animale de insuficienţă cardiacă.79 În prezent, mai multe studii urmăresc să reproducă aceste date într-un mod dublu-orb, controlat cu placebo, dar rezultatele sunt inconsecvente80,81 şi sunt necesare cercetări suplimentare pentru a stabili potenţialul terapeutic al grelinei.

Adiponectina

Adiponectina este un alt hormon derivat din ţesutul adipos cu funcţie de semnalizare prin feedback pentru a regla metabolismul echilibrat al substratului energetic şi compoziţia

corpului. Jucând omologul leptinei, nivelurile plasmatice de adiponectină sunt invers legate de depozitele de grăsime82, iar nivelurile scăzute de adiponectină sunt asociate cu o rezistenţă crescută la insulină,83 în timp ce nivelurile ridicate de adiponectină indică o sensibilitate îmbunătăţită la insulină.84 Nivelurile de adiponectină sunt crescute în CHF.85,80 Nivelurile crescute ale adiponectinei sunt direct legate de starea LV şi severitatea simptomelor disfuncţia88 şi adiponectina a fost identificată ca un marker independent al prognosticului afectat în ICC.89 Acest lucru este oarecum surprinzător deoarece ICC este frecvent asociată cu sensibilitatea afectată la insulină (vezi discuţia ulterioară). Sunt necesare mai multe cercetări pentru a descoperi relevanţa patofiziologică a adiponectinei în ICC.

Activarea imună cronică (vezi capitolul 11)

Reglarea hormonală a compoziţiei corporale, a hrănirii şi a fluxului metabolic, aşa cum s-a subliniat anterior, are interconexiuni strânse şi multiple cu activarea inflamatorie cronică, o caracteristică observată frecvent în ICC. De la descrierea iniţială a nivelurilor crescute de TNF a în CHF90, au fost sugerate o serie de ipoteze diferite pentru a explica originea activării imune în această boală. Producţia de citokine proinflamatorii a fost atribuită secreţiei de către celulele mononucleare, deşi miocardul pare a fi o altă sursă importantă. Cu toate acestea, se pare că numai miocardul eşuat este capabil să producă TNF.91 Unele dovezi sugerează că catecolaminele măresc eliberarea de citokine miocardice. Alte concepte sugerează un răspuns la leziunea miocardică92 şi subperfuzia ţesuturilor periferice93 ca mecanisme de bază. S-a propus, de asemenea, că edemul crescut al peretelui intestinal poate cauza afectarea funcţiei de barieră a peretelui intestinal. Acest lucru duce la o translocare crescută a componentelor bacteriene, cum ar fi lipopolizaharida (LPS), o componentă a peretelui celular din bacterii gram-negative şi unul dintre cei mai puternici inductori ai citokinelor proinflamatorii şi în special a TNF a.94 Într-adevăr, s-a demonstrat că cantităţi foarte mici (patofiziologice) din această substanţă sunt capabile să inducă niveluri de LPS9 în mod deosebit de crescute în sânge. pacienţii cu ICC în timpul decompensării edematoase (adică, când sunt prezente semne clinice de congestie severă a ţesuturilor.90 Este foarte posibil ca ipotezele menţionate mai degrabă să se completeze mai degrabă decât să se excludă, dar este cu siguranţă adevărat că activarea inflamatorie este mult mai mult decât un epifenomen în ICC.

Eşecul anabolic

Hormonul de creştere (GH)

Hormonul peptidic din glanda pituitară anterioară are un rol central în reglarea rezervelor de energie şi exercită efecte anabolice puternice. Efectele pleiotrope ale GH sunt mediate de activarea factorului de creştere asemănător insulinei-1 (IGF-1) şi a somatomedinelor.97 Sediul principal al sintezei IGF-1 este ficatul, dar ţesuturile periferice sunt, de asemenea, capabile de producerea acestuia.98

Acţiunile directe ale GH includ o creştere a sintezei proteinelor musculare99, dar şi efecte asupra metabolismului glucozei, lipidelor şi sodiului. Efectele lipolitice contribuie la utilizarea sporită a grăsimilor. Astfel, GH joacă un rol semnificativ în reglarea metabolismului substratului şi a compoziţiei corpului la om.

În ciuda conceptului terapeutic plauzibil şi intrigant de a preveni pierderea ţesuturilor şi caşexia prin administrarea de GH recombinată, rezultatele unei serii de studii au fost dezamăgitoare.100-101-102 O explicaţie a abordării eşuate poate proveni dintr-o observaţie a rezistenţei dobândite la GH la CHF103 caracterizată printr-o creştere de trei ori a nivelului de GH la pacienţii cu CHF103, comparativ cu o creştere de trei ori a pacienţilor cu CHF şi noncactic. subiecţii sănătoşi în paralel cu niveluri mai mici decât cele normale de IGF-1.

Rezistenţa la insulină (vezi şi capitolele 20 şi 26)

Pe lângă funcţia centrală de regulator al homeostaziei glucozei, al fluxului de energie şi al utilizării substratului în general, insulina este cel mai puternic hormon anabolic din fiziologia umană. În contextul ICC, funcţia de semnalizare a insulinei afectată (adică rezistenţa la insulină) a fost raportată cu mai bine de un deceniu în urmă.104 Diabetul zaharat evident este o comorbiditate comună în ICC, iar Euro Heart Failure Survey a raportat o incidenţă de până la 27%.105 Deoarece rezistenţa la insulină apare cu ani dacă nu cu zeci de ani înainte de a fi îndeplinite criteriile clinice cu mult mai mari ale diabetului zaharat. Într-adevăr, afectarea subclinică a metabolismului glucozei a fost raportată la 43% dintre pacienţii cu ICC.106 De asemenea, este bine stabilit că diabetul zaharat este un factor de risc important pentru dezvoltarea ICC.107.

Important este că rezistenţa la insulină apare ca o consecinţă a ICC şi independent şi pe lângă sindromul metabolic, un factor de risc clar pentru insuficienţa cardiacă de tip ischemic. Rezistenţa la insulină în ICC se corelează direct cu severitatea stării simptomatice.108 Într-un studiu pe 41 de pacienţi şi 21 de subiecţi de control sănătoşi, sensibilitatea la insulină (evaluată prin testarea toleranţei la glucoză intravenoasă) a fost redusă cu 31% la pacienţii cu ICC comparativ cu martorii ($P < 0,01$), iar la pacienţii de control a jeun (nivelul de insulină < 8,1 seric) a fost mai mare (nivelul de insulină la pacienţi <8,01). Nivelurile de leptina au ramas singurul predictor independent al rezistentei la insulina. Mai mult, un studiu recent a identificat rezistenţa la insulină ca un prognostic la pacienţii cu ICC independent de factorii de prognostic stabiliţi anterior.109 S-a demonstrat că proteina de transport GLUT 4 muşchilor scheletici – etapa limitatoare a ratei de absorbţie a glucozei şi utilizarea ulterioară ca substrat energetic – este redusă în ICC bine în paralel cu severitatea ICC (Figura 1121 cu rezistenţa la Mecanism la pacienţii). CHF nu sunt pe deplin înţelese, dar sunt probabil un grup complex de mecanisme, inclusiv interacţiunea hormonală, activarea imună, stresul oxidativ, afectarea hemodinamică şi hipoperfuzia tisulară, adaptarea muşchilor scheletici la stilul de viaţă cu dizabilităţi şi altele (Figura 21-5).111

Mecanismele fiziopatologice şi implicaţiile clinice şi prognostice sugerează rezistenţa la insulină ca o ţintă potenţială a tratamentului, în special atunci când sunt implicate pierderea corporală şi caşexia. Noua clasă de sensibilizatori la insulină sau glitazone ar fi o opţiune plauzibilă. Utilizarea TZD în ICC este, totuşi, limitată de caracteristicile lor de a creşte retenţia de lichide şi edem, sugerând progresia bolii insuficienţei cardiace112 şi creşterea spitalizării.113 Există studii recente care raportează date promiţătoare în favoarea acestui concept în ceea ce priveşte beneficiul prognostic114'115 şi evaluarea funcţională a miocardului. recomandat.117

**FIGURA 21-4 Reducerea proteinei de transport GLUT 4 în mușchiul scheletic la pacienții cu ICC în funcție de severitatea CHF (NYHA I/II n = 18, NYHA III/IV n = 11). +P <.05, ++P <.01 față de controale (n = 7). (Adaptat de la Doehner W, Gathercole D, Cicoira M, et al. Transportorul redus de glucoză GLUT4 în mușchii scheletici prezice rezistența la insulină la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică nediabetică, independent de compoziția corpului. Int J Cardiol 2010; 138:19-24.)**

Factori genetici

Activare neurodendocrina

Catecolaminele

Peptide natriuretice

compozitia corporala

Activarea imună proinflamatoare

TNF a

Ceramidă

Hipoxia tisulară

Dezechilibru hormonal

Cortizol/DHEA

leptina

Rezistent Ghrelin Adiponectin

Vârstă

Rezistenta la insulina

Perfuzie tisulară afectată

Volumul accidental Fluxul sanguin periferic Rezistenţa vasculară

Modificări ale muşchilor scheletici Masura musculară Schimbarea tipului de fibre I-II Metabolismul oxidativ Transportor GLUT4

Stilul de viaţă

Exercita

Dieta

Droguri

p-Blocker

Steroizi

Disfuncţie endotelială Efect de barieră?

**FIGURA 21-5 Factori care contribuie la afectarea sensibilităţii la insulină în ICC. (Adaptat după Doehner W., von Haehlling S., Anker SD. (2005). Chronische Herzinsuffizienz: eine metabolische Erkrankung, Von der Pathophysiologie zu neuen Therapieansatzen. Kardiologie up2date, 1,45-58.)**

**MECANISME DE RĂŞIDERE ÎN DIFERITE**

Investigaţiile unor compartimente specifice de ţesut dezvăluie caracteristici detaliate ale pierderii corporale, dincolo de pierderea evidentă clinic a greutăţii corporale totale. Depleţia masei corporale slabe este o caracteristică dominantă a caşexiei cardiace. Atrofia musculară este observată la până la 68% dintre pacienţii cu ICC.118 Reducerea ţesutului muscular este de cea mai mare importanţă în asociere cu evoluţia stării simptomatice a pacienţilor. S-a demonstrat, totuşi, că masa osoasă şi grăsime, de asemenea, scade mai târziu în cursul bolii, toate adăugându-se la pierderea netă în greutate observată a pacienţilor.

Muşchi (vezi şi capitolul 19)

Sediul major al pierderii de proteine a fost observat în muşchiul scheletic. Studiile cursului de timp au arătat că procesul de degradare a ţesuturilor în muşchii scheletici începe devreme în cursul bolii, înainte ca pierderea în greutate să devină evidentă. Într-un studiu al pacienţilor noncachectici şi cahectici cu CHF stabil şi, controale sănătoase de vârstă similară au fost evaluate folosind tehnologia de absorbţie dublă a energiei (DEXA). Interesant, nu a fost observată nicio diferenţă de greutate, ceea ce sugerează înlocuirea muşchilor cu ţesut nefuncţional. Pacienţii cahectici au avut mai mult reduse slabă (-20% faţă de CHF noncahectic, -21% faţă de control), grăsime (-37% faţă de CHF noncachectic, -33% faţă de control) şi ţesut osos (-16% faţă de CHF noncachectic, -18% faţă de control) (toate P <.0001; Figura 21-6). Calea ubiquitină-proteazom a fost identificată ca fiind calea pentru proteoliză accelerată în diferite condiţii catabolice. S-a demonstrat că IGF-1 şi insulina suprimă expresia atrogin-1, o ubiquitin ligază specifică muşchilor care induce atrofia.120 Această capacitate a IGF-1 şi a insulinei constituie noi acţiuni importante ale acestor hormoni care trebuie să contribuie în mod major la capacitatea lor de a stimula creşterea musculară.

Un număr de tulburări metabolice au fost descrise în muşchiul scheletic al pacienţilor cu ICC (Tabelul 21-3). Studiile de biopsie au arătat defecte ale enzimelor oxidative şi lipolitice, succinat dehidrogenazei, citrat sintetazei şi P-hidroxiacil dehidrogenazei.121 Capacitatea redusă de efort la pacienţii cu ICC rezultă în mare parte din pierderea musculară.122 De fapt, modificările cantitative şi calitative ale muşchilor scheletici ar putea explica unele dintre simptomele majore, cum ar fi limitarea precoce a efortului, cum ar fi oboseala mai bună decât oboseala mai bună decât efortul fizic. anomalii ale parametrilor hemodinamici centrali.123-124

Aceste anomalii periferice pot chiar explica progresia bolii prin menţinerea unui cerc vicios de deteriorare a ICC, a inventat „ipoteza musculară" (Figura 21-7).125

Cu toate acestea, după debutul risipei tisulare şi observarea caşexiei, fluxul sanguin periferic devine un predictor mai puternic al capacităţii de efort decât masa musculară.126 Acest lucru sugerează că fluxul nutriţional afectat către muşchiul scheletic este un motiv major pentru reducerea capacităţii maxime de efort a pacienţilor cu ICC. Deteriorarea metabolismului muşchilor scheletici, observată la membrele inferioare şi superioare în timpul efortului la pacienţii cu ICC, a fost legată de toleranţa sistemică la efort.127 În studiile RMN, s-a demonstrat că şi ţesutul miocard este pierdut la pacienţii care dezvoltă caşexie, deşi cantitatea poate să nu contribuie semnificativ la modificarea greutăţii observată.21,22.

Ţesut adipos (vezi şi capitolul 20)

Lipoliza este controlată în principal de enzima lipaza sensibilă la hormoni. Este activat în principal de catecolamine prin intermediul adrenoceptorilor P. Peptidele natriuretice (peptide natriuretice atriale, de tip B şi de tip C) au fost identificate recent ca fiind implicate în metabolismul celulelor adipoase.128 Peptidele natriuretice controlează mobilizarea lipidelor şi oxidarea lipidelor prin creşterea cGMP şi lipoliza intracelulară.

Insulina este principala substanţă antilipolitică. Pierderea ţesutului adipos la pacienţii cu caşexie ar putea fi mediată de creşterea lipolizei sau reducerea lipogenezei.131 Datele studiilor de la pacienţii cu caşexie canceroasă indică faptul că mecanismul predominant este creşterea lipolizei. Într-adevăr, nivelurile de glicerol plasmatic a jeun, care reflectă degradarea trigliceridelor, sunt mai mari la pacienţii cu cancer cu scădere în greutate decât la cei fără.132-133 Acest lucru nu a fost demonstrat la pacienţii cu caşexie cardiacă sau la pacienţii cu ICC; cu toate acestea, este tentant să se speculeze că nivelurile crescute ale catecolaminelor şi, eventual, peptidelor natriuretice pot fi responsabile pentru pierderea ţesutului adipos care a fost observată la astfel de pacienţi.119

n = 14 n = 38 n = 17

**FIGURA 21-6 Masa de ţesut muscular al picioarelor din compoziţia corporală la pacienţii cu CHF noncachectic (ncCHF), cahectic (cach) şi martori. Măsurătorile compoziţiei corporale determinate prin absorbţie dual cu raze X. *P <.05; ***P <.001 faţă de controale, nc CHF vs. cCHF P <.001. (Adaptat de la Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL şi colab. Citokine şi neurohormoni referitoare la modificările compoziţiei corporale în sindromul de pierdere a insuficienţei cardiace cronice. Eur Heart J 1999;20:683-693.)**

**FIGURA 21-7 Ipoteza musculară a insuficienţei cardiace cronice. O reducere iniţială a funcţiei ventriculare stângi activează un ciclu de auto-întărire de anomalii ale muşchilor scheletici şi semnalizare de feedback central. Acest lucru contribuie la intoleranţa la efort şi la o activare simpatică ulterioară care, la rândul său, agravează funcţia ventriculară stângă, menţinând un cerc vicios de deteriorare. (Adaptat de la Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, et al. Simptome şi calitatea vieţii în insuficienţa cardiacă: ipoteza musculară. Br HeartJ 1994;72(suppl 2):S36-S39.)**

TNF-a, care este de asemenea supraexprimat atât în CHF134, cât şi în caşexia cardiacă,90 joacă un rol major în lipoliza celulelor adipoase şi inhiba semnalizarea insulinei. Acesta din urmă este un aspect important în dezvoltarea rezistenţei la insulină.

Os

Osul suferă o remodelare constantă (adică, un proces de resorbţie coordonată şi formare a ţesutului scheletic). Puţine studii au investigat modificări ale masei osoase la pacienţii cu ICC. Osteoporoza autentică a fost observată, de asemenea, în stadiile avansate ale bolii.135 În studiul lor asupra a 31 de bărbaţi adulţi primitori de transplant cardiac şi a 14 bărbaţi adulţi cu ICC care aşteaptă un transplant cardiac, Lee şi colab. au descoperit că densitatea minerală osoasă în femurul proximal a fost sub normal în ambele grupuri în comparaţie cu subiecţii de control de vârstă egală. Pacienţii cu CHF au avut o tendinţă spre creşterea hormonului paratiroidian, 1,25-dihidroxivitamina D şi excreţia urinară de calciu în comparaţie cu pacienţii cu transplant. Opt din 31 de pacienţi cu transplant şi 2 din 14 pacienţi cu ICC au prezentat fracturi de compresie vertebrală (P <.001). De fapt, la pacienţii cu CHF au fost raportate niveluri reduse de 1,25(OH)(2)D (Vit D39) în relaţie inversă cu creşterea osteoporozei şi scorului de fragilitate.136

Au fost observate niveluri serice mai scăzute de calciu la pacienţii cu ICC comparativ cu controalele cu conţinut mineral osos şi densitatea minerală osoasă fiind mai mică la pacienţii cahectici, dar nu noncahectici decât controlul (P <.01).137 Un studiu anterior a investigat markerii turnover-ului osos la 101 pacienţi cu ICC avansat (clasa NYHA III-IV)138. D, osteocalcina serică, hidroxiprolină urinară şi piridiniu analizate. Osteoporoza a fost prezentă la 7% până la 19% (în funcţie de locul de evaluare), osteopenia la 42% până la 47% dintre pacienţi cu o diferenţă de gen faţă de un număr mai mare la femei (P = 0,007). Metaboliţii serici remarcabili de vitamina D au fost asociaţi cu dovezi biochimice de creştere a turnover-ului osos.138 Multe dintre detaliile mecanismelor de bază ale pierderii osoase în caşexia cardiacă trebuie încă elucidate în studiile viitoare.

ABORDARI TERAPEUTICE ALE DEZECHIULUI METABOLIC, Scăderea în greutate şi caşexie în CHF

Contribuţia semnificativă a anomaliilor metabolice la patofiziologia CHF cu implicaţii atât pentru morbiditate, cât şi pentru mortalitate este din ce în ce mai recunoscută. În ciuda dovezilor emergente, în prezent nu există nicio opţiune terapeutică aprobată pentru a viza în mod specific insuficienţa metabolică, pierderea în greutate sau caşexia în ICC.

În următoarea secţiune este oferită o privire de ansamblu asupra a trei aspecte diferite ale abordărilor terapeutice direcţionate metabolic: impactul terapiei medicale actuale de ultimă oră în ICC, considerente nutriţionale specifice în ICC şi potenţiale strategii noi de tratament medical. Pentru unele dintre acestea, s-au demonstrat beneficii din analizele retrospective; unii şi-au demonstrat chiar eficacitatea în studiile pilot clinice. Alţii încă nu îşi dovedesc beneficiul terapeutic pe baza unor concepte teoretice interesante.

Impactul terapiei actuale cu CHF asupra compoziţiei corporale şi echilibrului metabolic

***Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi antagonişti ai receptorilor de angiotensină (vezi şi capitolul 45)***

S-a acumulat un corp substanţial de dovezi pentru a demonstra beneficiul inhibării sistemului renină-angiotensină pentru morbiditatea şi mortalitatea în ICC. Pe lângă inhibarea neurohormonală ca efect principal al conversiei angiotensinei

**338 inhibitori ai enzimei (ACE) şi blocanţi ai receptorilor de angiotensină (BRA), au fost identificate o serie de efecte suplimentare ale acestor compuşi care se adaugă la proprietăţile favorabile.**

Analizele retrospective au arătat că inhibitorii ECA pot preveni sau întârzia riscul de pierdere în greutate la pacienţii cu ICC. Un substudiu din baza de date SOLVD a arătat CH 21 că 817 din 1929 de pacienţi au avut o scădere în greutate de 5% în timpul urmăririi.18 Enalapril la o doză de >20 mg o dată pe zi a redus semnificativ riscul de scădere în greutate cu 6% greutate corporală cu 19% în comparaţie cu placebo (P = 0,0054). Datele din Cardiovascular Health Study (CHS), un studiu de cohortă prospectiv la nivel comunitar pe 5888 de adulţi în vârstă, au arătat că utilizarea inhibitorilor ECA a fost asociată cu o scădere în greutate anuală mai mică atunci când este utilizat ca tratament antihipertensiv şi în tratamentul CHF.139

În plus, inhibitorii ECA au fost implicaţi în ameliorarea rezistenţei la insulină.140 Un substudiu al studiului HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) a demonstrat o întârziere a noului debut al diabetului zaharat în rândul pacienţilor cu risc crescut cu boală vasculară stabilită după terapia cu ramipril.141 Într-adevăr, dintre cei care au primit placebo (n = 2815%) au dezvoltat un total de 28135% de pacienţi. diabet cu debut nou pe parcursul a 4,5 ani de urmărire, comparativ cu 102 pacienţi (3,6%, P <.001) care au primit ramipril (n = 2837). Într-o meta-analiză din 22 de studii clinice, incluzând 143.153 de pacienţi care nu au avut diabet la randomizare, o reducere semnificativă a riscului de dezvoltare a diabetului zaharat cu ARB (OR 0,57, 95% CI 0,46 până la 0,72) sau inhibitor ECA (OR 0,67, 95% CI 5,806, 1 p.

Fi-Blockers (vezi şi capitolul 46)

O serie de fi-blocante, cum ar fi metoprololul, bisoprololul, carvedilolul şi nebivololul, şi-au dovedit efectul benefic în terapia cu ICC. Pe lângă efectul lor asupra supravieţuirii, fi-blocantele pot exercita efecte benefice asupra dezvoltării greutăţii. Acest efect ar putea fi explicat prin inhibarea lipolizei induse de catecolamine143 şi scăderea consumului de energie în repaus.144

O subanaliză a bazei de date COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) a arătat că pacienţii trataţi cu carvedilol au prezentat o creştere semnificativă a greutăţii în comparaţie cu pacienţii trataţi cu placebo.145 La 12 luni de urmărire, modificările medii ale greutăţii la carvedilol faţă de grupul placebo au fost de +0,1 kg faţă de + 1,0 kg. O constatare similară a fost raportată din studiul CIBIS II (Studiul asupra insuficienţei cardiace cu bisoprolol). Bisoprololul în doză ţintă de 10 mg o dată pe zi a prevenit sau a întârziat riscul de scădere în greutate la pacienţii cu CHF146, cu o creştere în greutate de 0,84 kg la 12 luni şi 1,2 kg la 24 de luni, comparativ cu un placebo.

Acest efect pare să se datoreze în principal unei creşteri a masei de grăsime corporală, deoarece datele dintr-un mic studiu prospectiv au constatat creşteri ale conţinutului de grăsime corporală cu terapia fi-blocante.147 Hryniewicz şi colab. au studiat pacienţii cu ICC înainte şi după 6 luni de terapie cu fi-blocante.148 Interesant, 6 luni de terapie cu fi-blocante au produs o creştere semnificativ mai mare a pacienţilor ca pacienţi cachectici non-cachectici. (+5,2 ± 9,6 vs. +0,8 ± 5,0 kg, P = .027).

Efectele metabolice la pacienţii cu ICC pot fi, de asemenea, traduse din constatările la pacienţii cu arsuri severe la care s-a demonstrat că fi-blocantele inversează catabolismul proteinelor în exces.149 În acest studiu al lui Herndon şi colab. cu copii arse grav, tratamentul cu propranolol a condus la o scădere a consumului de energie în repaus şi a crescut echilibrul muşchi-proteic cu 82% faţă de valoarea de bază. Masa fără grăsimi nu s-a schimbat substanţial. În plus faţă de aceste efecte, s-a observat la un model animal că blocantele fi pot media o creştere a masei musculare scheletice.150

În ceea ce priveşte sensibilitatea la insulină, eterogenitatea dintre fi-blocante ar putea să nu permită o concluzie comună, deoarece

**CASETA 21-1 Efectele pleiotrope ale statinelor**

Efecte asupra funcţiei endoteliale

Inducerea eNOS

Eliberarea NO crescută

Stresul oxidativ redus

Mobilizarea celulelor progenitoare endoteliale

Proprietăţi antiinflamatorii

Activitate redusă a proteazomului

Activitati antitumorale

Inducerea apoptozei

a fost raportat impactul negativ şi pozitiv al fi-blocantelor. Spre deosebire de fi-blocantele neselective, blocantele fi1-selective par a fi fără influenţe negative semnificative asupra metabolismului glucozei.151-152 S-a demonstrat că fi-blocantele selective nu au un efect advers important asupra metabolismului glucozei şi nu prelungesc hipoglicemia sau maschează simptomele hipoglicemice. au fost raportate scăderea toleranţei la glucoză154, dar controversa continuă şi au fost raportate şi rezultate contradictorii.155 Sunt necesare analize suplimentare pentru a arăta dacă există un efect specific al fi-blocantelor asupra metabolismului glucozei la pacienţii cu ICC.

Statine (vezi şi capitolul 24)

Statinele sunt bine stabilite pentru a reduce semnificativ colesterolul plasmatic şi, prin urmare, riscul cardiovascular.156,157 Cu toate acestea, o reducere a evenimentelor coronariene recurente poate fi observată încă de la 16 săptămâni după iniţierea terapiei,158 mult prea scurtă pentru a atribui reducerea riscului doar reducerii colesterolului. valorile colesterolului. Astfel, efectele dincolo de simpla reducere a colesterolului, aşa-numitele efecte pleiotrope ale statinelor, sunt intens discutate şi au făcut obiectul unor cercetări viguroase în ultimii câţiva ani (Caseta 21-1). Unele dintre ele ar putea fi deosebit de utile în tratamentul ICC şi, eventual, cardiace sau alte forme de caşexie.

S-a constatat că statinele îmbunătăţesc funcţia endotelială printr-un număr de mecanisme diferite, inclusiv inducerea sintetazei endoteliale de oxid nitric (eNOS),160 creşterea eliberării de oxid nitric161 şi reducerea stresului oxidativ.162 Statinele sunt, de asemenea, capabile să mobilizeze celulele progenitoare endoteliale din măduva osoasă şi să posede proprietăţi antiinflamatorii164-163. legături.165,166,167 Proprietăţile antiinflamatorii ale statinelor pot fi deosebit de utile la pacienţii cahectici. În plus, s-a demonstrat că lovastatina poate inhiba activitatea proteazomului în lizatele celulare ale unei linii celulare de cancer de sân uman.168 S-a demonstrat, de asemenea, că statinele posedă activităţi antitumorale. Într-adevăr, s-a demonstrat că lovastatina inhibă ciclul celular al unei linii celulare de fibroblast murin169 şi al unei linii celulare de carcinom urinar uman170 în faza G1. Pe lângă acest efect, inducerea apoptozei ar putea fi o altă activitate antitumorală importantă.171

Utilizarea statinelor în ICC a suferit recent un regres semnificativ. Pe baza constatărilor favorabile din observaţii retrospective şi meta-analize, studiul prospectiv CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) a înrolat 5011 pacienţi cu ICC ischemic şi FEVS afectat pentru a testa efectul rosuvastatinei 10 mg pe zi faţă de placebo într-un mod dublu-orb. cele două grupuri ar putea fi detectate pentru rezultatul primar

(compozit de deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic nonfatal sau accident vascular cerebral nefatal). Obiectivul principal a fost observat la 692 de pacienţi trataţi cu rosuvastatina şi

732 de pacienţi din grupul placebo (raportul de risc 0,92, IC 95% 0,83 la 1,02, P = 0,12). Singurul efect benefic care a fost observat în grupul cu rosuvastatină a fost o reducere a numărului total de spitalizări pentru agravarea insuficienţei cardiace (P = 0,01). S-a discutat că efectul pleiotrop nu este un efect de clasă al statinelor şi că rosuvastatina poate să nu aibă efecte care sunt benefice în ICC. Interesant, rosuvastatina a redus nivelurile de proteină C-reactivă în timpul urmăririi (P <.0001), care, totuşi, nu a reuşit să se traducă în efecte benefice.

Un al doilea studiu controlat randomizat pe scară largă, studiul GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca) a testat impactul acizilor graşi polinesaturaţi (PUFA) n-3 şi rosuvastatinei la pacienţii cu ICC. la rosuvastatină 10 mg pe zi (n = 2285) sau placebo (n = 2289). Urmărirea mediană a fost de 3,9 ani (IQR 3,0 până la 4,4). Decesul din orice cauză a avut loc la 657 (29%) faţă de 644 (28%) pacienţi din grupul cu rosuvastatină faţă de grupul placebo (HR ajustat 1,00; IC 95,5% 0,898 până la 1,122, P = 0,943). De asemenea, celălalt obiectiv primar, decesul sau internarea la spital din motive cardiovasculare, a fost uimitor de similar între grupuri (HR ajustat 1,01; IC 99% 0,908 până la 1,112, P = 0,903). Aceste constatări au fost în ciuda scăderii cu 27% a colesterolului LDL în grupul tratat cu rosuvastatină la 3 ani. Pe baza acestor două studii mari, tratamentul pacienţilor cu ICC în general cu statine pare puţin probabil să se traducă în beneficii clinice. Trebuie clarificat dacă anumiţi pacienţi cu caşexie pot beneficia de terapia cu statine.

Nutriţie

Aportul de energie şi substrat sunt în mod natural determinanţi majori ai echilibrului metabolic al organismului. În consecinţă, aprovizionarea nutriţională contribuie în mod semnificativ la dezvoltarea prevenirii risipei de ţesuturi. Pacienţii cu ICC sunt predispuşi la scăderea poftei de mâncare şi la reducerea aportului de alimente.174 Pe lângă modificările echilibrului reglat în reglarea foametei şi a saţietăţii (vezi discuţia anterioară), sfaturile dietetice privind aportul de sare şi calorii, izolarea socială, tulburările de perfuzie intestinală şi o barieră intestinală modificată175 pot contribui la reducerea hranei pacienţilor cu ICC. Aceste modificări pot cauza atât deficienţe de micronutrienţi, cât şi de macronutrienţi, care pot alimenta procesul de risipire.

Nu sunt disponibile studii la scară largă privind apetitul şi consumul de alimente în CHF. Deoarece atât aportul de micronutrienţi, cât şi de macronutrienţi pot fi afectaţi la pacienţii cu ICC şi cei cu caşexie cardiacă, poate fi necesară optimizarea aportului alimentar al tuturor componentelor care sunt afectate. Acest lucru, cu toate acestea, nu este întotdeauna posibil, iar ghidurile clinice privind această problemă pentru pacienţii cu ICC lipsesc. Totuşi, unele reguli generale par să se aplice pentru pacienţii cu ICC ca şi pentru cei cu caşexie cardiacă.

O dietă bogată în sodiu este în general văzută ca potenţial dăunătoare în ICC, deoarece poate provoca supraîncărcare cu lichide şi, în consecinţă, decompensare hemodinamică acută. Au fost raportate cazuri rare de deficit de micronutrienţi ca cauză a ICC pentru seleniu şi tiamină (vitamina B1).176 Un studiu sugerează că suplimentarea cu tiamină în sine poate îmbunătăţi funcţia cardiacă.177 Au fost raportate niveluri scăzute de seleniu la pacienţii cu ICC. Într-un studiu pe 21 de pacienţi cu ICC (clasa NYHA II-III, FEVS medie 29±6%), nivelurile iniţiale de seleniu au fost cu aproximativ 20% mai mici decât cele la subiecţii de control sănătoşi (P = 0,0 0 04).178 În acest studiu au fost, de asemenea, raportate niveluri mai scăzute de cupru şi zinc (ambele P < 0,05).178

Pacienţii cu ICC primesc de obicei diuretice de ansă, care cresc excreţia urinară de micronutrienţi. Acest lucru afectează, de exemplu, magneziul şi calciul.176 Witte şi colab. au efectuat un studiu controlat placebo, randomizat, dublu-orb al suplimentării multiple cu micronutrienţi la 30 de pacienţi cu ICC.179 Pacienţii au primit capsule care conţineau tiamină (doză zilnică: 200 mg), vitamina C (500 g mg) şi E (401 mg 50 mg), magneziu (401 mg 50 mg), zinc (401 mg gg), seleniu (50 mg). (15 mg), coenzima Q10 (150 mg) şi diverse alte substanţe. Interesant, 9 luni de tratament au produs o îmbunătăţire a FEVS cu 5,3 ± 1,4% în grupul cu micronutrienţi (P <.05 faţă de placebo). Nu este clar cum a fost mediat acest efect, dar este posibil să fi avut loc o reducere a stresului oxidativ. Într-adevăr, mulţi micronutrienţi pot elimina radicalii liberi.180 Acest lucru poate rezulta printr-o acţiune directă, ca în cazul vitaminelor C şi E sau printr-o acţiune indirectă. În acord cu acest lucru, s-a demonstrat că vitamina C îmbunătăţeşte disfuncţia endotelială.

După cum sa discutat anterior, pierderea are loc nu numai în ţesutul muscular, ci şi în ţesutul adipos şi osos. Aminoacizii constituenţi pot fi transformaţi în toţi cei trei macronutrienţi (adică proteine, carbohidraţi şi grăsimi181). Prin urmare, suplimentarea cu aminoacizi a fost studiată în unele situaţii clinice, iar unele modele indică faptul că pacienţii cu ICC necesită o cantitate mai mare de proteine decât adulţii sănătoşi de aceeaşi vârstă.181 Astfel, referinţa alimentară actuală de 0,8 g proteine per kg de greutate corporală poate fi prea mică pentru pacienţii cu ICC şi cei cu caşexie cardiacă.181

Niveluri plasmatice scăzute de glutamină au fost găsite la pacienţii în stare critică şi la pacienţii cu boli cronice asociate cu pierderea musculară.182-183 După 4 săptămâni de tratament cu glutamină, un aminoacid neesenţial care este implicat în integritatea celulară şi funcţia imună, pacienţii cu caşexie canceroasă au câştigat 0,95 ± 0,66 kg, comparativ cu subiectul de control, ± 80726. kg.184 Această modificare s-a datorat unei creşteri semnificative a masei fără grăsimi în grupul de tratament activ (+1,12 ± 0,68 kg vs. -1,34 ± 0,78 kg, P = 0,02). Pacienţii din grupul de tratament activ au primit nu numai glutamina, ci şi un amestec de Ş-hidroxi-Ş-metilbutirat (3 g/zi), L-arginină (14 g/zi) şi L-glutamină (14 g/zi). Pacienţii din grupul de control au primit un amestec de aminoacizi neesenţiali în mod dublu-orb.

Aminoacizii cu lanţ ramificat, şi anume, leucină, izoleucină şi valină, au fost sugeraţi ca o suplimentare utilă în tratamentul caşexiei185, deoarece pot exercita efecte anabolice prin promovarea sintezei proteinelor şi prin inhibarea proteolizei. Acest efect pare să fie

exercitat cel mai puternic de leucină.186 Suplimentarea oricărui aminoacid nu este cu siguranţă benefică. Homocisteina, de exemplu, este cunoscută ca posedă proprietăţi inotrope negative.187 La pacienţii cu ICC, s-au găsit niveluri ridicate de homocisteină în asociere cu niveluri scăzute de vitamine B6, B9 (folat), B12 şi magneziu. Într-adevăr, s-a demonstrat o corelaţie între nivelurile circulante de homocisteină şi anumite vitamine, deoarece degradarea homocisteinei este dependentă de prezenţa vitaminelor B6, B9 şi B12.188 Gorelik şi colab. au arătat că aportul de vitamina B9 nu a atins cantitatea zilnică recomandată (400 gg) la 57 de pacienţi cu ICC care au fost spitalizaţi şi martori sănătoşi4109.

Utilizarea acizilor graşi polinesaturaţi n-3 derivaţi din uleiul de peşte a fost studiată într-un model canin de insuficienţă cardiacă.190 Un total de 28 de câini, dintre care 15 erau cahectici, au fost hrăniţi cu supliment de ulei de peşte sau placebo timp de 8 săptămâni. În mod interesant, tratamentul activ a scăzut nivelurile plasmatice de IL-1 (P = 0,02) şi a îmbunătăţit caşexia (P = 0,01) în comparaţie cu grupul placebo.

Ca alternativă la suplimentarea cu substanţe individuale, Rozentryt şi colab. au studiat efectele suportului enteral bogat în calorii într-un studiu mic, randomizat, controlat cu placebo la 29 de pacienţi cu caşexie cardiacă. Greutatea a crescut cu 2,6 kg după 12 săptămâni de urmărire. Mai mult, distanţa de mers pe jos de 6 minute sa îmbunătăţit de la 366 ± 108 m la 433 ± 106 m; P = .02.

**340 Este important de înţeles, totuşi, că aportul crescut de alimente şi suplimentele mari de calorii sau de substrat specific I singure pot să nu fie suficiente pentru a preveni sau inversa procesul catabolic general care stă la baza dezvoltării pierderii în greutate şi a caşexiei. După cum sa menţionat mai devreme, patofiziologia complexă a risipei tisulare include afectarea resorbţiei, asimilarea CH21, depozitarea şi utilizarea metabolică a substraturilor. O aprovizionare nutriţională sporită a sistemului trebuie să fie însoţită de o energie îmbunătăţită şi eficienţă metabolică a substratului a ţesuturilor corpului şi de un impuls anabolic crescut şi de stimulare catabolică atenuată pentru a preveni sau inversa o spirală catabolică continuă spre caşexie.**

Consideraţii nutriţionale

Aportul zilnic de sodiu trebuie limitat la 2 g la toţi pacienţii cu ICC avansat sau caşexie cardiacă.174 Astfel, toate alimentele bogate în sare trebuie evitate. Acest lucru este valabil mai ales pentru brânză, cârnaţi, chipsuri, supă şi legume conservate, şuncă, slănină, conserve de carne şi conserve sau peşte afumat. cu simptome severe sau care necesită doze mari de diuretice.174 Cel puţin un studiu sugerează că suplimentarea cu mai multe micronutrienţi este potenţial benefică.179 Astfel de suplimente ar trebui să conţină suplimente antioxidante şi vitamine din grupa B. Terapia cu statine trebuie iniţiată cu prudenţă, deoarece datele retrospective indică faptul că nivelurile scăzute de colesterol total, LDL şi trigliceride sunt asociate cu rezultate slabe la pacienţii cu ICC.193-194 Cu toate acestea, terapia cu statine este încă asociată cu beneficii de supravieţuire la pacienţii cu ICC.

Astfel, statinele pot fi benefice la pacienţii cu ICC nu pentru că, ci în ciuda efectelor lor de scădere a colesterolului (vezi discuţia ulterioară).195

De asemenea, se recomandă evitarea alimentelor şi a factorilor de stil de viaţă care declanşează răspunsul în faza acută, cum ar fi excesul de carbohidraţi sau grăsimi saturate, alcoolul şi fumatul.196 Pe de altă parte, pot fi recomandate alimente care contracarează răspunsurile inflamatorii. Acestea includ suplimente cu ulei de peşte, măsline, nuci, ulei din seminţe de in, orice fructe sau legume, usturoi, ghimbir, turmeric, seminţe de floarea soarelui, ouă, hering sau nuci.196 Nutriţia enterală trebuie întotdeauna să aibă preferinţă faţă de nutriţia parenterală; totuşi, dacă acestea din urmă nu pot fi evitate, se pot respecta regulile generale: 35 kcal pe kg de greutate corporală pe zi, 1,2 g de proteine pe kg pe zi şi un raport glucoză:lipide de 70:30 pentru energia neproteică.8

Farmacoterapia Cahexiei Cardiace

În ciuda datelor emergente privind pierderea în greutate şi caşexia ca un impact semnificativ asupra morbidităţii şi mortalităţii la ICC, în prezent nu există nicio terapie aprobată disponibilă pentru a preveni, reduce sau inversa pierderea de ţesut la aceşti pacienţi. O gamă de compuşi sunt disponibile şi utilizaţi pentru alte condiţii. Valoarea lor pentru setarea în CHF, totuşi, este neclară, dacă nu controversată. Următoarea secţiune oferă o privire de ansamblu asupra strategiilor terapeutice aflate în prezent în evaluare sau utilizate în alte situaţii de epuizare şi caşexie, cum ar fi, mai presus de altele, în cancer şi HIV (Caseta 21-2).

Stimulante ale apetitului

Compuşii care stimulează apetitul sunt în mod natural de mare interes în contextul terapiei anticahectice. Derivaţii sintetici de la hormonul steroid progesteron, cum ar fi acetatul de medroxiprogesteron şi acetatul de megestrol, şi-au demonstrat eficacitatea în stimularea apetitului la pacienţii cahectici într-un număr de studii controlate randomizate.

**CASETA 21-2 Opţiuni terapeutice potenţiale pentru îmbunătăţirea stării metabolice**

**Stimulante ale apetitului**

Acetat de megestrol

Acetat de medroxiprogesteron

Ciproheptadină

dronabinol

**Steroizi anabolizanţi (selecţie)**

Danazol

Fluoximesteron

Metandrostenolonă

Metiltestosteron

Decanoat de nandrolon

Fenpropionat de nandrolon

Oxandrolonă

Oximetolonă

Stanozolol

**Substanţe antiinflamatorii**

TNF-a potenţial inhibitor

Adenozină

Amiodarona

Etanercept

IC14 (blocant al receptorilor LPS, neaprobat) Infliximab

Pentoxifilina

Talidomidă

**Inhibitori de proteazom**

Sunt discutate citokinele200 şi modularea canalelor de calciu în hipotalamusul ventromedial201. Studiile clinice s-au concentrat pe pierderea asociată cancerului şi SIDA şi nu sunt disponibile studii la pacienţii cu caşexie cardiacă.

Canabinoizi

Se ştie că canabinoizii stimulează apetitul. Două indicaţii sunt aprobate în prezent pentru delta-9-tetrahidrocannabinol: greaţă şi vărsături asociate chimioterapiei şi anorexie şi emaciare asociate cu SIDA. Ingredientul activ al canabisului este delta-9-tetrahidrocannabinol. Dronabinolul, nabilona şi levonantradolul sunt canabinoizi sintetici pentru aplicare orală. Pacienţii aflaţi în studiile de slăbire SIDA-202 şi legate de cancer203,204, totuşi, nu au arătat o creştere semnificativă în greutate.

Efectele secundare cardiace ale canabinoizilor, cum ar fi tahicardia, hipotensiunea arterială şi scăderea funcţiei cardiace205 par a contraindica utilizarea la pacienţii cu caşexie cardiacă.

Steroizi anabolizanţi

Steroizii anabolizanţi sunt legaţi chimic de testosteron, producând o creştere a sintezei proteinelor şi, prin urmare, o creştere a masei musculare. Datorită unui metabolism extins de primă trecere în ficat, biodisponibilitatea orală a testosteronului este slabă. Sunt disponibile pentru livrare injecţii intramusculare, pelete implantabile, sisteme bucale şi transdermice. Alţi steroizi anabolizanţi, cum ar fi metiltestosteronul, danazolul, oxandrolonul şi alţii sunt disponibili pentru administrare orală.

Deşi s-a demonstrat că înlocuirea cu testosteron îmbunătăţeşte capacitatea funcţională şi simptomele la pacienţii cu insuficienţă cardiacă generală206,207, nu a fost efectuat niciun studiu la pacienţii cu caşexie cardiacă. Observaţiile la pacienţii cu caşexie datorată BPOC şi la pacienţii cu HIV208 au arătat o creştere semnificativă a greutăţii corporale, în special în ţesutul slab.209

Substanţe antiinflamatoare (vezi şi capitolul 11)

S-a demonstrat că o gamă largă de substanţe din diferite clase de medicamente suprimă inflamaţia, în special producţia sau acţiunea citokinelor proinflamatorii.210 În ciuda conceptului fiziopatologic intrigant, totuşi (vezi discuţia anterioară), rezultatele de până acum au fost dezamăgitoare.

O abordare a folosit etanercept, care este o proteină de fuziune a receptorului 2 TNF-a care se leagă şi astfel inactivează citokina. Un program de testare amplu care a folosit etanercept a inclus studiul RENAISSANCE (Strategia aleatorie a etanerceptului nord-american pentru studiul antagonismului citokinelor) şi studiul RECOVER (Cercetare în Etanercept: Antagonism CytOkine în disfuncţia VEntriculară) plus analiza combinată (RENEWAL). Programul a fost încheiat devreme, în urma unei recomandări a Comitetului independent de monitorizare a siguranţei datelor (DSMB)211, când analizele intermediare au evidenţiat o lipsă de eficacitate a tratamentului.

Infliximab este un anticorp monoclonal IgG1 himeric (şoarece/uman) care leagă atât TNF-aD solubil, cât şi legat de membrană. Este utilizat clinic cu efect bun în tratamentul bolii Crohn. Studiul ATTACH (Terapia anti-TNF-a împotriva insuficienţei cardiace cronice), un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo în ICC, a fost oprit prematur din cauza unui risc crescut de deces (RR 2,84, IC 95% 1,01 până la 7,97, P < 0,05) cu o doză mai mare de 10 mg/kg de inflim. greutate).212 Ca şi în cazul etanerceptului, nu este uşor de explicat rezultatele dezamăgitoare. Sa demonstrat că infliximab este direct citotoxic pentru celulele care exprimă TNF-a pe membranele lor. Acest efect este benefic în eliminarea celulelor T activate în boala Crohn, dar este dăunător în ICC, în care miocitele în deficienţă exprimă TNF-a pe suprafaţa lor.213

Inhibarea bioactivităţii lipopolizaharidelor

Deoarece LPS este discutat ca un declanşator al activării inflamatorii în CHF (vezi discuţia anterioară), această cale, inclusiv receptorul Toll-like 4, poate servi ca o ţintă terapeutică.

O constatare destul de neașteptată a fost că pacienții cu CHF și niveluri mai mari de colesterol plasmatic au rate de supraviețuire mai bune (nu mai slabe) decât cei cu niveluri mai scăzute.193-194 Date suplimentare in vitro au arătat o relație liniară între nivelurile de colesterol plasmatic și producția de TNF-a stimulată de LPS.216 Acest lucru sugerează că LPS este inactivat de colesterol, ceea ce conferă această hipoprotecție de susținere a hipoproteinei. ipoteza sugerează că formarea micelelor de către colesterol în jurul LPS ar putea fi benefică în CHF.

Modularea imună prin talidomidă (vezi și capitolul 11)

Talidomida a făcut parte dintr-una dintre cele mai mari tragedii de droguri din istoria medicinei din cauza inducerii inițial nerecunoscute a anomaliilor congenitale, cel mai frecvent focomelia.218 Ulterior sa constatat că medicamentul inhibă angiogeneza219, ducând la malformații ale membrelor, după o singură doză administrată într-o anumită perioadă în timpul sarcinii.

Capacitatea antiinflamatoare selectivă TNF-a puternică a talidomidei220 și a analogilor amino-substituiți poate produce efecte imunomodulatoare pozitive.221 Acest lucru a condus la sugestia utilizării talidomidei în tratamentul CHF222 și al cașexiei.223 Rezultatele studiilor mici timpurii sugerează creșterea LVEF223 și îmbunătățirea distanței de mers pe jos, totuși 22222222 minute. incapabil să găsească efecte asupra FEVS sau a oricăror alți parametri ecocardiografici după tratamentul cu talidomidă.226 Rolul potențial în cașexia cardiacă justifică investigații suplimentare.

Inhibitori de proteazom

Până în prezent, au fost descrise patru clase diferite de inhibitori de proteazom care sunt fie reversibili, fie ireversibili inhibitori ai activităților specifice ale proteazomului.227 Bortezomibul a primit aprobarea de la US Food and Drug Administration pentru tratamentul mielomului multiplu și al limfomului cu celule de manta la pacienții care au primit cel puțin o terapie anterior. Nu sunt disponibile studii care să fi evaluat în mod specific dacă bortezomibul sau eventual alți inhibitori de proteazom sunt capabili să inverseze pierderea în greutate la pacienții cahectici.

Pentoxifilină (vezi și capitolul 11)

Inițial a fost caracterizat ca un agent hemoreologic; cu toate acestea, studii recente au sugerat că pentoxifilina poate inhiba formarea TNF-a.228 Un număr de studii clinice au fost efectuate la pacienții cu ICC. S-a observat creșterea LVEF în paralel cu scăderea nivelurilor plasmatice de TNF-a.229-230 În alte studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, s-au observat o creștere semnificativă a clasei NYHA și o îmbunătățire a LVEF231. Alte studii au fost, totuși, incapabile să confirme primele constatări în CHF.232 S-au raportat efecte benefice în tratamentul cașexiei canceroase pentru a preveni atrofia musculară și suprimă descompunerea proteinelor prin inhibarea căii ubiquitină-proteazom.233,234 Studiile viitoare trebuie să definească rolul pentoxifilinei în stabilirea cașexiei.

CONCLUZIE ŞI PERSPECTIVE

Fiziopatologia caşexiei cardiace este extrem de complexă şi încă nu înţelegem când şi cum progresează CHF în acest sindrom. Dezechilibrul metabolic, dereglarea hormonală şi citokinele proinflamatorii joacă un rol important în sistemul interconectat (Figura 21-8). În ciuda conceptelor convingătoare din motive fiziopatologice, o serie de abordări au eşuat atunci când au fost testate în studii clinice. În prezent, nu suntem capabili să interferăm cu reglarea apetitului într-un mod promiţător, deşi paşii iniţiali au fost întreprinşi şi se pot dovedi benefice în studiile viitoare.

În prezent, nu sunt disponibile studii care să vizeze în mod specific caşexia cardiacă folosind o abordare farmacologică. Recomandările nutriţionale pentru prevenirea caşexiei cardiace inverse rămân speculative şi nu au fost efectuate studii la scară largă, randomizate, controlate.

Activarea neuroendocrină

Rezistenţa hormonală

Eşecul anabolic

Activarea imună inflamatorie Creşterea încărcăturii cu radicali de oxigen Reglarea centrală afectată a apetitului

**FIGURA 21-8 Fiziopatologia caşexiei în bolile cronice: O dominanţă catabolică generală rezultă dintr-un efect combinat al sistemelor de reglare afectate, cum ar fi activarea neuroendocrină, eşecul de semnalizare hormonală metabolică, activarea inflamatorie, reglarea centrală afectată a apetitului şi altele.**

342 Cu o mai bună înţelegere a interacţiunii complexe a anomaliilor metabolice din patofiziologia ICC, putem avansa opţiunile terapeutice farmacologice în ICC dincolo de activarea neuroendocrină. Dirijarea activării imune, hrănirea şi echilibrul metabolic sunt domenii promiţătoare pentru viitoarele concepte terapeutice. Compuşi noi

CH 21 care vine în mod constant de-a lungul conductelor de dezvoltare farmaceutică şi cercetările viitoare vor arăta dacă acestea se pot traduce în îmbunătăţirea clinică a pacienţilor cu ICC.

REFERINŢE

Asociaţia Americană a Inimii. Statistica bolilor de inimă şi accidentului vascular cerebral. (2005). Actualizare. Dallas: Asociaţia Americană a Inimii.

Remme, WJ, & Swedberg, K. (2001). Ghid pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace cronice. Eur Heart J, 22, 1527-1560.

Stewart, S., MacIntyre, K., Hole, DJ şi colab. (2001). Mai „malign" decât cancerul? Supravieţuire la cinci ani după prima internare pentru insuficienţă cardiacă. Eur J Heart Fail, 3, 315-312.

Anker, SD, Ponikowski, P., Varney, S., şi colab. (1997). Pierderea ca factor de risc independent pentru mortalitatea în insuficienţa cardiacă cronică. Lancet, 349, 1050-1053.

Evans, WJ, Morley, JE, Argiles, J., et al. (2008). Caşexia: o nouă definiţie. Clin Nutr, 27, 793-799.

Katz, AM şi Katz, PB (1962). Boli ale inimii în lucrările lui Hipocrate. Br Heart J, 24, 257-264.

Doehner, W. şi Anker, SD (2002). Caşexia cardiacă în literatura timpurie: o revizuire a cercetării înainte de Medline. Int J Cardiol, 85, 7-14.

Wallace, JI şi Schwartz, RS (2002). Epidemiologia pierderii în greutate la om, cu referire specială la pierderea în greutate la vârstnici. Int J Cardiol, 85, 15-21.

Dansinger, ML, Tatsioni, A., Wong, JB, et al. (2007). Meta-analiză: efectul consilierii dietetice pentru pierderea în greutate. Ann Intern Med, 147, 41-50.

Whitlock, G., Lewington, S., Prospective Studies Collaboration, et al. (2009). Indicele de masă corporală şi mortalitatea specifică cauzei la 900.000 de adulţi: analize în colaborare a 57 de studii prospective. Lancet, 373(9669), 1083-1096.

Curtis, JP, Selter, JG, Wang, Y., şi colab. (2005). Paradoxul obezităţii: indicele de masă corporală şi rezultatele la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med, 165, 55-61.

Kenchaiah, S., Pocock, SJ, Wang, D., şi colab. (2007). Indicele de masă corporală şi prognosticul la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: perspective din candesartanul în insuficienţa cardiacă: evaluarea programului de reducere a mortalităţii şi morbidităţii (CHARM). Circulation, 116, 627-636.

Cicoira, M., Maggioni, AP, Latini, R., et al. (2007). Indicele de masă corporală, prognosticul şi modul de deces în insuficienţa cardiacă cronică: rezultatele studiului privind insuficienţa cardiacă cu valsartan. Eur J Heart Fail, 9, 397-402.

Oreopoulos, A., Padwal, R., Kalantar-Zadeh, K., et al. (2008). Indicele de masă corporală şi mortalitatea în insuficienţă cardiacă: o meta-analiză. Am Heart J, 156, 13-22.

Lainscak, M., Filippatos, G., Gheorghiade, M., et al. (2007). Caşexia: frecventă, mortală, cu o nevoie urgentă de definiţie precisă şi terapii noi. Am J Cardiol 2008,101,8E-10E.

Evans, WJ (1995). Ce este sarcopenia? J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 50(spec no), 5-8.

Springer, J., Filippatos, G., Akashi, YJ, et al. (2006). Abordări de prognostic şi terapie ale caşexiei cardiace. Curr Opin Cardiol, 21, 229-233.

Anker, SD, Negassa, A., Coats, AJ, et al. (2003). Importanţa prognostică a pierderii în greutate în insuficienţa cardiacă cronică şi efectul tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: un studiu observaţional. Lancet, 361, 1077-1083.

Davos, CH, Doehner, W., Rauchhaus, M., et al. (2003). Masa corporală şi supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică fără caşexie: importanţa obezităţii. J Card Fail, 9, 29-35.

Anker, SD, Chua, TP, Ponikowski, P., şi colab. (1997). Modificări hormonale şi dezechilibru catabolic/anabolic în insuficienţa cardiacă cronică şi importanţa lor pentru caşexia cardiacă. Circulation, 96, 526-534.

Florea, VG, Henein, MY, Rauchhaus, M., et al. (2002). Componenta cardiacă a caşexiei cardiace. Am Heart J, 144, 45-50.

Florea, VG, Moon, J., Pennell, DJ, et al. (2004). Pierderea ventriculului stâng la pacienţii cu caşexie cardiacă: un studiu de rezonanţă magnetică cardiovasculară. Int J Cardiol, 97, 15-20.

von Haehling, S., Doehner, W. şi Anker, SD (2007). Nutriţia, metabolismul şi fiziopatologia complexă a caşexiei în insuficienţa cardiacă cronică. Cardiovasc Res, 73, 298-309.

Strassburg, S., Springer, J. şi Anker, SD (2005). Pierderea musculară în caşexia cardiacă. Int J Biochem Cell Biol, 37, 1938-1947.

Akashi, YJ, Springer, J. şi Anker, SD (2005). Caşexia în insuficienţa cardiacă cronică: implicaţii prognostice şi abordări terapeutice noi. Curr Heart Fail Rep, 2, 198-203.

Schwengel, RH, Gottlieb, SS şi Fisher, ML (1994). Malnutriţie proteico-energetică la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată ischemică şi neischemică şi insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 73, 908-910.

Ganong, WF (1999). Reglarea centrală a funcţiei viscerale. În Revizuirea fiziologiei medicale. Stamford, Conn: Appleton & Lange.

Williams, G., Cai, XJ, Elliott, JC, et al. (2004). Neuropeptide anabolice. Physiol Behav, 81, 211-222.

Kokot, F., & Ficek, R. (1999). Efectele neuropeptidei Y asupra apetitului. Miner Electrolyte Metab, 25, 303-305.

Feng, Q., Lambert, ML, Callow, ID, şi colab. (2000). Reactivitatea receptorului Y de neuropeptidă venoasă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Clin Pharmacol Ther, 67, 292-298.

Ullman, B., Pernow, J., Lundberg, JM, şi colab. (2002). Efecte cardiovasculare şi gradienţi plasmatici cardiopulmonari după perfuzia intravenoasă a neuropeptidei Y la om: efect dromotrop negativ asupra conducerii nodului atrioventricular. Clin Sci, 103, 535-542.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., et al. (1994). Clonarea poziţională a genei obeze de şoarece şi a omologului său uman. Nature, 372, 425-432.

Houseknecht, KL, Baile, CA, Matteri, RL, et al. (1998). Biologia leptinei: o revizuire. J Anim Sci, 76, 1405-1420.

Kennedy, A., Gettys, TW, Watson, P., et al. (1997). Semnificaţia metabolică a leptinei la om: diferenţe bazate pe gen în relaţia cu adipozitatea, sensibilitatea la insulină şi consumul de energie. J Clin Endocrinol Metab, 82, 1293-1300.

Tartaglia, LA, Dembski, M., Weng, X., şi colab. (1995). Identificarea şi clonarea expresiei unui receptor de leptină, OB-R. Cell, 83, 1263-1271.

Lee, GH, Proenca, R., Montez, JM, şi colab. (1996). Îmbinarea anormală a receptorului leptinei la şoarecii diabetici. Nature, 379, 632-635.

Emilsson, V., Liu, YL, Cawthorne, MA, et al. (1997). Exprimarea ARNm a receptorului funcţional de leptine în insulele pancreatice şi acţiunea inhibitorie directă a leptinei asupra secreţiei de insulină. Diabet, 46, 313-316.

Doehner, W., Rauchhaus, M., Godsland, IF, şi colab. (2002). Rezistenţa la insulină în insuficienţa cardiacă cronică moderată este legată de hiperleptinemie, dar nu şi de norepinefrină sau TNF-alfa. Int J Cardiol, 83, 73-81.

Ronti, T., Lupattelli, G., & Mannarino, E. (2006). Funcţia endocrină a ţesutului adipos: o actualizare. Clin Endocrinol, 64, 355-365.

Considine, RV, Sinha, MK, Heiman, ML şi colab. (1996). Concentraţiile serice imunoreactive-leptinei la oameni cu greutate normală şi obezi. N Engl J Med, 334, 292-295.

Horvath, TL (2005). Dificultăţile obezităţii: un hipotalamus cu fire moale. Nat Neuro- sci, 8, 561-565.

Cone, RD (2005). Anatomia şi reglarea sistemului central melanocortinic. Nat Neurosci, 8, 571-578.

Schwartz, MW şi Morton, GJ (2002). Ţinând foamea la distanţă. Nature, 418, 595-597.

Cowley, MA, Smart, JL, Rubinstein, M., şi colab. (2001). Leptina activează neuronii POMC anorexigeni printr-o reţea neuronală din nucleul arcuat. Natura, 411, 480-484.

Toth, MJ, Gottlieb, SS, Fisher, ML şi colab. (1997). Concentraţiile plasmatice ale leptinei şi consumul de energie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Metabolism, 46, 450-453.

Doehner, W., Pflaum, CD, Rauchhaus, M., şi colab. (2001). Leptina, sensibilitatea la insulină şi proteina care leagă hormonul de creştere în insuficienţa cardiacă cronică cu şi fără caşexie cardiacă. Eur J Endocrinol, 145, 727-735.

Murdoch, DR, Rooney, E., Dargie, HJ, et al. (1999). Concentraţie inadecvat de scăzută a leptinei în caşexia asociată cu insuficienţa cardiacă cronică. Inima, 82, 352-356.

Doehner, W. şi Anker, SD (2000). Semnificaţia leptinei la oameni — o ştim încă? Int J Cardiol, 76, 122-124.

Leyva, F., Anker, SD, Egerer, K., şi colab. (1998). Hiperleptinemie în insuficienţa cardiacă cronică. Relaţii cu insulina. Eur Heart J, 19, 1547-1551.

Coll, AP (2007). Efectele pro-opiomelanocortinei (POMC) asupra aportului alimentar şi greutăţii corporale: mecanisme şi potenţial terapeutic? Clin Sci, 113, 171-182.

Mountjoy, KG, Mortrud, MT, Low, MJ şi colab. (1994). Localizarea receptorului melano-cortin-4 (MC4-R) în circuitele neuroendocrine şi autonome din creier. Mol Endocrinol, 8, 1298-1308.

Krude, H., Biebermann, H., Luck, W., şi colab. (1998). Obezitate severă cu debut precoce, insuficienţă suprarenală şi pigmentare a părului roşu cauzate de mutaţiile POMC la oameni. Nat Genet, 19, 155-157.

Yeo, GS, Farooqi, IS, Aminian, S., şi colab. (1998). O mutaţie frameshift în MC4R asociată cu obezitatea umană moştenită în mod dominant. Nat Genet, 20, 111-112.

Vaisse, C., Clement, K., Guy-Grand, B., et al. (1998). O mutaţie frameshift în MC4R uman este asociată cu o formă dominantă de obezitate. Nat Genet, 20, 113-114.

Shimizu, H., Inoue, K. şi Mori, M. (2007). Sistemul de semnalizare melanocortină dependent şi independent de leptine: reglarea hrănirii şi a consumului de energie. J Endocrinol, 193, 1-9.

Laviano, A., Inui, A., Marks, DL, et al. (2008). Controlul neuronal al sindromului anorexie-caşexie. Am J Physiol Endocrinol Metab, 295, E1000-E1008.

DeBoer, MD şi Marks, DL (2006). Perspectivă terapeutică: utilizarea antagoniştilor de melanocortină în tratamentul caşexiei în bolile cronice. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2, 459-466.

Mak, RH şi Cheung, W. (2007). Caşexia în boala cronică de rinichi: rolul inflamaţiei şi al semnalizării neuropeptidelor. Curr Opin Nephrol Hypertens, 16, 27-31.

DeBoer, MD (2007). Intervenţii cu melanocortina în caşexie: cât de curând de la bancă la pat? Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 10, 457-462.

Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., et al. (1999). Grelina este o peptidă acilată care eliberează hormoni de creştere din stomac. Nature, 402, 656-660.

Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., et al. (2000). Grelina, o nouă peptidă acilată care eliberează hormoni de creştere, este sintetizată într-un tip de celule endocrine distincte în tractul gastrointestinal al şobolanilor şi oamenilor. Endocrinologie, 141, 4255-4261.

Date, Y., Nakazato, M., Hashiguchi, S., et al. (2002). Grelina este prezentă în celulele alfa pancreatice ale oamenilor și șobolanilor şi stimulează secreţia de insulină. Diabet, 51, 124-129.

Mori, K., Yoshimoto, A., Takaya, K., et al. (2000). Rinichiul produce o nouă peptidă acilată, grelina. FEBS Lett, 486, 213-216.

Gualillo, O., Caminos, J., Blanco, M., et al. (2001). Ghrelin, un nou hormon derivat din placenta. Endocrinologie, 142, 788-794.

Howard, AD, Feighner, SD, Cully, DF şi colab. (1996). Un receptor în pituitară şi hipotalamus care funcţionează în eliberarea hormonului de creştere. Science, 273, 974-977.

McKee, KK, Palyha, OC, Feighner, SD şi colab. (1997). Analiza moleculară a receptorilor secretagogi ai hormonului de creştere hipofizar şi hipotalamic de şobolan. Mol Endocrinol, 11, 415-423.

Arvat, E., Maccario, M., Di Vito, L., et al. (2001). Activităţile endocrine ale grelinei, un secretagog natural al hormonului de creştere (GHS), la om: comparaţie şi interacţiuni cu hexarelină, un GHS peptidil nenatural şi hormonul de eliberare a GH. J Clin Endocrinol Metab, 86, 1169-1174.

Cowley, MA, Smith, RG, Diano, S., şi colab. (2003). Distribuţia şi mecanismul de acţiune al grelinei în SNC demonstrează un nou circuit hipotalamic care reglează homeostazia energetică. Neuron, 37, 649-661.

Chen, HY, Trumbauer, ME, Chen, AS, et al. (2004). Acţiunea orexigenă a grelinei periferice este mediată de neuropeptida Y şi proteina înrudită cu agouti. Endocrinologie, 145, 2607-2612.

Hewson, AK şi Dickson, SL (2000). Administrarea sistemică a ghrelinei induce proteinele Fos şi Egr-1 în nucleul arcuat hipotalamic al şobolanilor aflaţi în post şi hrăniţi. J Neuroendocrinol, 12, 1047-1049.

Wren, AM, Small, CJ, Abbott, CR şi colab. (2001). Grelina provoacă hiperfagie şi obezitate la şobolani. Diabet, 50, 2540-2547.

Sakata, I., Yamazaki, M., Inoue, K., et al. (2003). Expresia receptorului secretagog al hormonului de creştere în celulele nervului aferent proiectat de stomac în ganglionul nodului de şobolan. Neurosci Lett, 342, 183-186.

Gnanapavan, S., Kola, B., Bustin, SA, et al. (2002). Distribuţia tisulară a ARNm al grelinei şi subtipurile receptorului său, GHS-R, la om. J Clin Endocrinol Metab, 87, 2988.

Xia, Q., Pang, W., Pan, H., şi colab. (2004). Efectele grelinei asupra proliferării şi secreţiei limfocitelor T splenice la şoareci. Regul Pept, 122, 173-178.

Chang, L., Zhao, J., Yang, J., şi colab. (2003). Efectele terapeutice ale grelinei asupra şocului endotoxic la şobolani. Eur J Pharmacol, 473, 171-176.

Li, WG, Gavrila, D., Liu, X., et al. (2004). Grelina inhibă răspunsurile proinflamatorii şi activarea factorului nuclear-kappaB în celulele endoteliale umane. Circulation, 109, 2221-2226.

Nagaya, N., Uematsu, M., Kojima, M., şi colab. (2001). Nivelul circulant crescut de grelină în caşexia asociată cu insuficienţa cardiacă cronică: relaţii dintre grelină şi factorii anabolici/catabolici. Tiraj, 104, 2034-2038.

Nagaya, N., Moriya, J., Yasumura, Y., et al. (2004). Efectele administrării de greline asupra funcţiei ventriculare stângi, capacităţii de efort şi pierderea musculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 110, 3674-3679.

Nagaya, N., Uematsu, M., Kojima, M., şi colab. (2001). Administrarea cronică de grelină îmbunătăţeşte disfuncţia ventriculară stângă şi atenuează dezvoltarea caşexiei cardiace la şobolanii cu insuficienţă cardiacă. Circulaţie, 104, 1430-1435.

Akashi, YJ, Palus, S., Datta, R., et al. (2008). Fără efecte ale grelinei umane asupra funcţiei cardiace, în ciuda efectelor profunde asupra compoziţiei corpului într-un model de insuficienţă cardiacă la şobolan. Int J Cardiol (Pubmed înainte de tipărire).

Akamizu, T., Iwakura, H., Ariyasu, H., et al. (2008). Efectele tratamentului cu grelină asupra pacienţilor supuşi unei proteze totale de şold pentru osteoartrită: rezultate diferite din studiile la pacienţii cu caşexie cardiacă şi pulmonară. J Am Geriatr Soc, 56, 23632365.

Ukkola, O., & Santaniemi, M. (2002). Adiponectina: o legătură între excesul de adipoziţie şi comorbidităţile asociate? J Mol Med, 80, 696-702.

Santaniemi, M., Kesaniemi, YA, & Ukkola, O. (2006). Concentraţia scăzută de adiponectină în plasmă este un indicator al sindromului metabolic. Eur J Endocrinol, 155, 745-750.

Diez, JJ, & Iglesias, P. (2003). Rolul noului adiponectin, hormon derivat din adipocite, în boala umană. Eur J Endocrinol, 148, 293-300.

Norrelund, H., Wiggers, H., Halbirk, M., şi colab. (2006). Anomalii ale turnover-ului proteinelor întregului corp, metabolismului muscular şi nivelurilor de hormoni metabolici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Intern Med, 26, 11-21.

McEntegart, MB, Awede, B., Petrie, MC, et al. (2007). Creşterea concentraţiei serice de adiponectină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi caşexie: relaţie cu leptina, alte citokine şi peptida natriuretică de tip B. Eur Heart J, 28, 829-835.

George, J., Patal, S., Wexler, D., et al. (2006). Concentraţiile circulante de adiponectină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Inima, 92, 1420-1424.

Nakamura, T., Funayama, H., Kubo, N., et al. (2006). Asocierea hiperadiponectinemiei cu severitatea disfuncţiei ventriculare în insuficienţa cardiacă congestivă. Circ J, 70, 1557-1562.

Kistorp, C., Faber, J., Galatius, S., et al. (2005). Adiponectina plasmatică, indicele de masă corporală şi mortalitatea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Tiraj, 112, 1756-1762.

Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., şi colab. (1990). Niveluri circulante crescute ale factorului de necroză tumorală în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 323, 236-241.

Mann, DL (2001). Perspective recente asupra rolului factorului de necroză tumorală în inima insuficientă. Insuficienţă cardiacă Rev, 6, 71-80.

Matsumori, A., Yamada, T., Suzuki, H., et al. (1994). Creşterea citokinelor circulante la pacienţii cu miocardită şi cardiomiopatie. Br Heart J, 72, 561-566.

Tsutamoto, T., Hisanaga, T., Wada, A., et al. (1998). Deversarea interleukinei-6 în circulaţia periferică creşte odată cu severitatea insuficienţei cardiace, iar nivelul plasmatic ridicat al interleukinei-6 este un predictor important de prognostic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 31, 391-398.

Anker, SD, Egerer, KR, Volk, HD şi colab. (1997). Receptori CD14 solubili crescuti şi citokine modificate în insuficienţa cardiacă cronică. Am J Cardiol, 79, 1426-1430.

Genth-Zotz, S., von Haehling, S., Bolger, AP, et al. (2002). Cantităţi patofiziologice de factor de necroză tumorală alfa indusă de endotoxine eliberate în sângele integral de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am J Cardiol, 90, 1226-1230.

Niebauer, J., Volk, HD, Kemp, M., şi colab. (1999). Endotoxina şi activarea imună în insuficienţa cardiacă cronică: un studiu de cohortă prospectiv. Lancet, 353, 1838-1842.

Ho, KK, O'Sullivan, AJ şi Hoffman, DM (1996). Acţiunile metabolice ale hormonului de creştere la om. Endocr J, 43(suppl), S57-S63.

Underwood, LE şi Van Wyk, JJ (1992). Creştere normală şi aberantă. În JD Wilson şi DD Foster (eds.). Manual Williams de endocrinologie. Philadelphia: WB Saunders.

Tirapegui, J. (1999). Efectul factorului de creştere asemănător insulinei-1 (IGF-1) asupra creşterii musculare şi osoase în modele experimentale. Int J Food Sci Nutr, 50, 231-236.

Osterziel, KJ, Strohm, O., Schuler, J., et al. (1998). Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al hormonului uman de creştere recombinant la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică din cauza cardiomiopatiei dilatative. Lancet, 351, 1233-1237.

Frustaci, A., Gentiloni, N., & Russo, MA (1996). Hormonul de creştere în tratamentul cardiomiopatiei dilatative. N Engl J Med, 335, 672-673.

Isgaard, J., Bergh, CH, Caidahl, K., şi colab. (1998). Un studiu controlat cu placebo al hormonului de creştere la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Eur Heart J, 19, 1704-1711.

Anker, SD, Volterrani, M., Pflaum, CD, et al. (2001). Rezistenţa dobândită la hormonul de creştere la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: implicaţii pentru terapia cu hormon de creştere. J Am Coll Cardiol, 38, 443-452.

Swan, JW, Walton, C., Godsland, IF, şi colab. (1994). Rezistenţa la insulină în insuficienţa cardiacă cronică. Eur Heart J, 15, 1528-1532.

Cleland, JG, Swedberg, K., Follath, F., et al. (2003). Programul de anchetă Euroheart failure — un sondaj privind calitatea îngrijirii în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă din Europa. Partea 1: caracteristicile pacientului şi diagnostic. Eur Heart J, 24, 442-463.

Suskin, N., McKelvie, RS, Burns, RJ, et al. (2000). Anomaliile de glucoză şi insulină sunt legate de capacitatea funcţională la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Eur Heart J, 21, 1368-1375.

Iribarren, C., Karter, AJ, Go, AS, et al. (2001). Controlul glicemic şi insuficienţa cardiacă la pacienţii adulţi cu diabet. Circulation, 103, 2668-2673.

Swan, JW, Anker, SD, Walton, C., şi colab. (1997). Rezistenţa la insulină în insuficienţa cardiacă cronică: relaţie cu severitatea şi etiologia insuficienţei cardiace. J Am Coll Cardiol, 30, 527-532.

Doehner, W., Rauchhaus, M., Ponikowski, P., şi colab. (2005). Scăderea sensibilităţii la insulină ca factor de risc independent de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă. J Am Coll Cardiol, 46, 1019-1026.

Doehner, W., Gathercole, D., Cicoira, M., et al. (2010). Transportorul redus de glucoză GLUT4 în muşchii scheletici prezice rezistenţa la insulină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică non-diabetică, independent de compoziţia corpului. Int J Cardiol.

Doehner, W. (2006). Inhibitori ai xantinei oxidazei şi sensibilizatori la insulină. În KG Hofbauer, SD Anker şi A. Inui (eds.). Farmacoterapia caşexiei. Boca Raton, Florida: CRC Press.

Lipscombe, LL, Gomes, T., Levesque, LE, et al. (2007). Tiazolidinedione şi rezultate cardiovasculare la pacienţii vârstnici cu diabet. JAMA, 298(22), 2634-2643.

Giles, TD, Miller, AB, Elkayam, U., et al. (2008). Pioglitazonă şi insuficienţă cardiacă: rezultate dintr-un studiu controlat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi disfuncţie sistolice. J Card Fail, 14(6), 445-452.

Masoudi, FA, Inzucchi, SE, Wang, Y., et al. (2005). Tiazolidinedione, metformină şi rezultate la pacienţii în vârstă cu diabet şi insuficienţă cardiacă: un studiu observaţional. Circulation, 111, 583-590.

Rajagopalan, R., Rosenson, RS, Fernandes, AW, et al. (2004). Asocierea între insuficienţa cardiacă congestivă şi spitalizarea la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 care primesc tratament cu insulină sau pioglitazonă: o analiză retrospectivă a datelor. Clin Ther, 26, 1400-1410.

Dargie, HJ, Hildebrandt, PR, Riegger, GA, et al. (2007). Un studiu randomizat, controlat cu placebo, care evaluează efectele rosiglitazonei asupra funcţiei ecocardiografice şi a stării cardiace la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficienţă cardiacă de clasă funcţională I sau II de New York Heart Association. J Am Coll Cardiol, 49, 1696-1704.

Nissen, SE şi Wolski, K. (2007). Efectul rosiglitazonei asupra riscului de infarct miocardic şi deces din cauze cardiovasculare. N Engl J Med, 356, 2457-2471.

Mancini, DM, Walter, G., Reichek, N., şi colab. (1992). Contribuţia atrofiei muşchilor scheletici la intoleranţa la efort şi metabolismul muscular alterat în insuficienţa cardiacă. Circulation, 85, 1364-1373.

Anker, SD, Ponikowski, PP, Clark, AL şi colab. (1999). Citokine şi neurohormoni care se referă la modificările compoziţiei corporale în sindromul de epuizare al insuficienţei cardiace cronice. Eur Heart J, 20, 683-693.

Sandri, M., Sandri, C., Gilbert, A., et al. (2004). Factorii de transcripţie Foxo induc atrofia legată de ubiquitin ligaza atrogin-1 şi provoacă atrofia muşchilor scheletici. Cell, 117(3), 399-412.

Coats, AJ (2002). Originea simptomelor la pacienţii cu caşexie, cu referire specială la slăbiciune şi dificultăţi de respiraţie. Int J Cardiol, 85(1), 133-139.

Anker, SD, Swan, JW, Volterrani, M., et al. (1997). Influenţa masei musculare, a forţei, a oboselii şi a fluxului sanguin asupra capacităţii de efort la pacienţii cahectici şi non-cahetici cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur Heart J, 18(2), 259-269.

Franciosa, JA, Park, M. şi Levine, TB (1981). Lipsa corelaţiei între capacitatea de efort şi indicii de performanţă a ventriculului stâng în repaus în insuficienţa cardiacă. Am J Cardiol, 47, 33-39.

Harrington, D., Anker, SD, Chua, TP, şi colab. (1997). Funcţia muşchilor scheletici şi relaţia sa cu toleranţa la efort în insuficienţa cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 30, 17581764.

Coats, AJ, Clark, AL, Piepoli, M., et al. (1994). Simptome şi calitatea vieţii în insuficienţa cardiacă: ipoteza musculară. Br Heart J, 72 (supliment 2), S36-S39.

Wilson, JR, Martin, JL, Schwartz, D., şi colab. (1984). Intoleranţa la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: rolul fluxului nutritiv afectat la muşchiul scheletic. Circulation, 69(6), 1079-1087.

Nagai, T., Okita, K., Yonezawa, K., Yamada, Y., et al. (2004). Comparaţii ale anomaliilor metabolice ale muşchilor scheletici la nivelul muşchilor braţelor şi picioarelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circ J, 68(6), 573-579.

Birkenfeld, AL, Boschmann, M., Moro, C., et al. (2005). Mobilizarea lipidelor cu concentraţii fiziologice de peptide natriuretice atriale la om. J Clin Endocrinol Metab, 90, 3622-3628.

Lafontan, M., Moro, C., Berlan, M., şi colab. (2008). Controlul lipolizei prin peptide natriuretice şi GMP ciclic. Trends Endocrinol Metab, 19, 130-137.

Moro, C., Klimcakova, E., Lolmede, K., et al. (2007). Peptida natriuretică atrială inhibă producţia de adipokine şi citokine legate de inflamaţie şi rezistenţă la insulină în ţesutul adipos subcutanat uman. Diabetologia, 50, 1038-1047.

Ryden, M. şi Arner, P. (2007). Pierderea de grăsime în caşexie - există un rol pentru lipoliza adipocitelor? Clin Nutr, 26, 1-6.

Drott, C., Persson, H., & Lundholm, K. (1989). Răspunsul cardiovascular şi metabolic la perfuzia de adrenalină la pacienţii care slăbesc cu şi fără cancer. Clin Physiol, 9, 427-439.

Zuijdgeest-van Leeuwen, SD, van den Berg, JW, Wattimena, JL şi colab. (2000). Lipoliza şi oxidarea lipidelor la pacienţii cu cancer care slăbesc şi subiecţii sănătoşi. Metabolism, 49, 931-936.

von Haehling, S., Jankowska, EA şi Anker, SD (2004). Factorul de necroză tumorală-alfa şi inima în deficienţă - fiziopatologie şi implicaţii terapeutice. Basic Res Cardiol, 99, 18-28.

Lee, AH, Mull, RL, Keenan, GF, et al. (1994). Osteoporoza şi morbiditatea osoasă la primitorii de transplant cardiac. Am J Med, 96, 35-41.

Abou-Raya, S. şi Abou-Raya, A. (2008). Osteoporoza şi insuficienţa cardiacă congestivă (ICC) la pacientul vârstnic: povara de boală dublă. Arch Gerontol Geriatr, 49, 250254.

Anker, SD, Clark, AL, Teixeira, MM, et al. (1999). Pierderea mineralelor osoase la pacienţii cu caşexie din cauza insuficienţei cardiace cronice. Am J Cardiol, 83, 612-615.

Shane, E., Mancini, D., Aaronson, K., şi colab. (1997). Masa osoasa, deficitul de vitamina D si hiperparatiroidismul in insuficienta cardiaca congestiva. Am J Med, 103, 197-207.

Schellenbaum, GD, Smith, NL, Heckbert, SR, et al. (2005). Pierderea în greutate, forţa musculară şi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei la adulţii în vârstă cu insuficienţă cardiacă congestivă sau hipertensiune arterială. J Am Geriatr Soc, 53, 2030-2031.

Paolisso, G., Balbi, V., Gambardella, A., et al. (1995). Administrarea lisinoprilului îmbunătățește acțiunea insulinei la pacienții în vârstă cu hipertensiune arterială. J Hum Hypertens, 9, 541546.

Yusuf, S., Gerstein, H., Hoogwerf, B., et al. (2001). Ramipril şi dezvoltarea diabetului zaharat. JAMA, 286, 1882-1885.

Elliott, WJ şi Meyer, PM (2007). Diabet incident în studiile clinice cu medicamente antihipertensive: o meta-analiză de reţea. Lancet, 369, 201-207.

Langin, D. (2006). Lipoliza ţesutului adipos ca cale metabolică pentru definirea strategiilor farmacologice împotriva obezităţii şi a sindromului metabolic. Pharmacol Res, 53, 482-491.

Lamont, LS, Brown, T., Riebe, D., et al. (2000). Componentele majore ale echilibrului energetic uman în timpul blocării cronice beta-adrenergice. J Cardiopulm Rehabil, 20, 247-250.

Anker, SD, Coats, AJ, Roecker, EB, et al. (2002). Carvedilolul previne şi inversează caşexia cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă? Rezultatele studiului COPERNICUS. Eur Heart J, 23, 394 (rezumat).

Anker, SD, Lechat, P. şi Dargie, HJ (2003). Prevenirea şi inversarea caşexiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică prin bisoprolol: rezultate din studiul CIBIS II. J Am Coll Cardiol, 41, 156A-157A (rezumat).

Lainscak, M., Keber, I. şi Anker, SD (2006). Modificări ale compoziţiei corporale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică trataţi cu beta-blocante: un studiu pilot. Int J Cardiol, 106, 319-322.

Hryniewicz, K., Androne, AS, Hudaihed, A., et al. (2003). Inversarea parţială a caşexiei prin terapia cu blocante a receptorilor beta-adrenergici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Card Fail, 9, 464-468.

Herndon, DN, Hart, DW, Wolf, SE, şi colab. (2001). Inversarea catabolismului prin betablocare după arsuri severe. N Engl J Med, 345, 1223-1229.

Rehfeldt, C., Weikard, R., & Reichel, K. (1994). Efectul clenbuterolului agonist beta-adrenergic asupra creşterii muşchilor scheletici la şobolani. Arch Tierernahr, 45, 333-344.

Ekberg, G. şi Hansson, BG (1977). Toleranţa la glucoză şi eliberarea de insulină la pacienţii hipertensivi trataţi cu agent de blocare a receptorilor beta cardioselectiv metoprolol. Acta Med Scand, 202, 393-397.

William-Olsson, T., Fellenius, E., Bjorntorp, P., et al. (1979). Diferenţe în răspunsurile metabolice la stimularea beta-adrenergică după administrarea de propranolol sau metoprolol. Acta Med Scand, 205, 201-206.

Sawicki, PT, & Siebenhofer, A. (2001). Tratament cu beta-blocante în diabetul zaharat. J Intern Med, 250, 11-17.

Fagerberg, B., Berglund, A., Holme, E., et al. (1990). Efectele metabolice ale metoprololului cu eliberare controlată la bărbaţii hipertensivi cu toleranţă la glucoză afectată sau diabetică: o comparaţie cu atenolol. J Intern Med, 227, 37-43.

Pollare, T., Lithell, H., Selinus, I., et al. (1989). Sensibilitatea la insulină în timpul tratamentului cu atenolol şi metoprolol: un studiu randomizat, dublu-orb al efectelor asupra metabolismului carbohidraţilor şi lipoproteinelor la pacienţii hipertensivi. BMJ, 298, 1152-1157.

Shepherd, J., Cobbe, SM, Ford, I., şi colab. (1995). Prevenirea bolii coronariene cu pravastatina la bărbaţii cu hipercolesterolemie. Grupul de studiu pentru prevenirea coronariană în vestul Scoţiei. N Engl J Med, 333, 1301-1307.

Grupul de studiu Intervenţia pe termen lung cu pravastatina în boala ischemică (LIPID). (1998). Prevenirea evenimentelor cardiovasculare şi a decesului cu pravastatina la pacienţii cu boală coronariană şi o gamă largă de niveluri iniţiale de colesterol. N Engl J Med, 339, 1349-1357.

Schwartz, GG, Olsson, AG, Ezekowitz, MD, şi colab. (2001). Efectele atorvastatinei asupra evenimentelor ischemice recurente precoce în sindroamele coronariene acute: studiul MIRACL: un studiu controlat randomizat. JAMA, 285, 1711-1718.

Vaughan, CJ, Gotto, AM, Jr. şi Basson, CT (2000). Rolul evolutiv al statinelor în managementul aterosclerozei. J Am Coll Cardiol, 35, 1-10.

Laufs, U., La Fata, V., Plutzky, J., et al. (1998). Supreglarea sintetazei oxidului nitric endotelial de către inhibitorii HMG CoA reductazei. Circulation, 97, 1129-1135.

Feron, O., Dessy, C., Desager, JP, et al. (2001). Inhibarea hidroxi-metilglutaril-coenzimei A reductazei promovează activarea endotelială a oxidului nitric sintazei printr-o scădere a abundenţei caveolinei. Tiraj, 103, 113-118.

Wassmann, S., Laufs, U., Baumer, AT, şi colab. (2001). Inhibitorii HMG-CoA reductazei îmbunătăţesc disfuncţia endotelială în hipertensiunea normocolesterolemică prin producţia redusă de specii reactive de oxigen. Hipertensiune arterială, 37, 1450-1457.

Condorelli, G., Borello, U., De Angelis, L., et al. (2001). Cardiomiocitele induc celulele endoteliale să se trans-diferenţieze în muşchiul cardiac: implicaţii pentru regenerarea miocardului. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 10733-10738.

Vasa, M., Fichtlscherer, S., Adler, K., şi colab. (2001). Creşterea celulelor progenitoare endoteliale circulante prin terapia cu statine la pacienţii cu boală coronariană stabilă. Circulation, 103, 2885-2890.

Solheim, S., Seljeflot, I., Arnesen, H., şi colab. (2001). Niveluri reduse de TNF alfa la persoanele hipercolesterolemice după tratamentul cu pravastatina timp de 8 săptămâni. Ateroscleroza, 157, 411-415.

Albert, MA, Danielson, E., Rifai, N., et al. (2001). Efectul terapiei cu statine asupra nivelurilor proteinei C-reactive: evaluarea inflamaţiei cu pravastatina/CRP (PRINCE): un studiu randomizat şi un studiu de cohortă. JAMA, 286, 64-70.

Ridker, PM, Cannon, CP, Morrow, D. şi colab. (2005). Nivelurile proteinei C-reactive şi rezultatele după terapia cu statine. N Engl J Med, 352, 20-28.

Rao, S., Porter, DC, Chen, X., şi colab. (1999). Oprirea G1 mediată de lovastatina se face prin inhibarea proteazomului, independent de hidroximetil glutaril-CoA reductază. Proc Natl Acad Sci USA, 96, 7797-7802.

Vogt, A., Qian, Y., McGuire, TF, et al. (1996). Geranilgeranilarea proteinelor, nu farnesilarea, este necesară pentru tranziţia de fază G1 la S în fibroblastele de şoarece. Oncogene, 13, 1991-1999.

Jakobisiak, M., Bruno, S., Skierski, JS, et al. (1991). Efectele specifice ciclului celular ale lovastatinei. Proc Natl Acad Sci USA, 88, 3628-3632.

Rubins, JB, Greatens, T., Kratzke, RA, et al. (1998). Lovastatina induce apoptoza în celulele mezoteliom maligne. Am J Respir Crit Care Med, 157, 1616-1622.

Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., et al. (2007). Rosuvastatina la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă sistolice. N Engl J Med (Epub înainte de tipărire).

Anchetatori, GISSI-HF, Tavazzi, L., Maggioni, AP, et al. (2008). Efectul rosuvastatinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (trialul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1231-1239.

Gibbs, CR, Jackson, G. şi Lip, GY (2000). ABC al insuficienţei cardiace. Management non-drog. BMJ, 320, 366-369.

Sandek, A., Bauditz, J., Swidsinski, A., et al. (2007). Funcţia intestinală alterată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 50, 1561-1569.

Witte, KK, Clark, AL şi Cleland, JG (2001). Insuficienţă cardiacă cronică şi micronutrienţi. J Am Coll Cardiol, 37, 1765-1774.

Shimon, I., Almog, S., Vered, Z., et al. (1995). Funcţia ventriculară stângă îmbunătăţită după suplimentarea cu tiamină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă care primesc terapie pe termen lung cu furosemid. Am J Med, 98, 485-490.

de Lorgeril, M., Salen, P., Acccominotti, M., et al. (2001). Antioxidanţi alimentari şi din sânge la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Perspective asupra importanţei potenţiale a seleniului în insuficienţa cardiacă. Eur J Heart Fail, 3, 661-669.

Witte, KK, Nikitin, NP, Parker, AC şi colab. (2005). Efectul suplimentării cu micronutrienţi asupra calităţii vieţii şi a funcţiei ventriculare stângi la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur Heart J, 26, 2238-2244.

Witte, KK şi Clark, AL (2002). Anomalii nutriţionale care contribuie la caşexia în bolile cronice. Int J Cardiol, 85, 23-31.

Lennie, TA (2006). Recomandări nutriţionale pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Cardiovasc Nurs, 21, 261-268.

Oudemans-van Straaten, HM, Bosman, RJ, Treskes, M., et al. (2001). Depleţia de glutamină din plasmă şi rezultatul pacientului în internarea acută la UTI. Terapie Intensivă Med, 27, 84-90.

Schols, AM, Deutz, NE, Mostert, R., et al. (1993). Nivelurile plasmatice de aminoacizi la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Monaldi Arch Chest Dis, 48, 546-548.

May, PE, Barber, A., D'Olimpio, JT, et al. (2002). Inversarea risipei cauzate de cancer folosind suplimente orale cu o combinaţie de beta-hidroxi-beta-metilbutirat, arginină şi glutamina. Am J Surg, 183, 471-479.

Laviano, A., Muscaritoli, M., Cascino, A., et al. (2005). Aminoacizi cu lanţ ramificat: cel mai bun compromis pentru a obţine anabolism? Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 8, 408414.

Buse, MG şi Reid, SS (1975). leucina. Un posibil regulator al turnover-ului proteic în muşchi. J Clin Invest, 56, 1250-1261.

Kennedy, RH, Owings, R., Shekhawat, N., şi colab. (2004). Efectele inotrope negative acute ale homocisteinei sunt mediate prin endoteliu. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287, H812-H817.

Herrmann, M., Taban-Shomal, O., Hubner, U., şi colab. (2006). O revizuire a homocisteinei şi a insuficienţei cardiace. Eur J Heart Fail, 8, 571-576.

Gorelik, O., Almoznino-Sarafian, D., Feder, I., et al. (2003). Aportul alimentar de diverşi nutrienţi la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă congestivă. Cardiologie, 99, 177-181.

Freeman, LM, Rush, JE, Kehayias, JJ şi colab. (1998). Modificări nutriţionale şi efectul suplimentării cu ulei de peşte la câinii cu insuficienţă cardiacă. J Vet Intern Med, 12, 440-448.

Rozentryt, P., Michalak, A., Nowak, JU, et al. (2005). Efectele suplimentării enterale la pacienţii cu caşexie cardiacă - un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Roma: a 3-a Conferinţă Cachexia Abstract Book.

Mustafa, I., & Leverve, X. (2001). Tulburări metabolice şi nutriţionale în caşexia cardiacă. Nutrition, 17, 756-760.

Rauchhaus, M., Clark, AL, Doehner, W., şi colab. (2003). Relaţia dintre colesterol şi supravieţuire la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 42, 1933-1940.

Horwich, TB, Hamilton, MA, Maclellan, WR şi colab. (2002). Colesterolul total seric scăzut este asociat cu o creştere marcată a mortalităţii în insuficienţa cardiacă avansată. J Card Fail, 8, 216-224.

von Haehling, S. şi Anker, SD (2005). Statine pentru insuficienta cardiaca: la rascrucea dintre reducerea colesterolului si pleiotropism? Inima, 91, 1-2.

Azhar, G. şi Wei, JY (2006). Nutriţie şi caşexia cardiacă. Curr Opin Nutr Metab Care, 9, 18-23.

Yavuzsen, T., Davis, MP, Walsh, D., şi colab. (2005). Revizuirea sistematică a tratamentului anorexiei asociate cancerului şi pierderii în greutate. J Clin Oncol, 23, 8500-8511.

Neri, B., Garosi, VL, & Intini, C. (1997). Efectul acetatului de medroxiprogesteron asupra calităţii vieţii pacientului oncologic: un studiu cooperativ multicentric. Anticancer Drugs, 8, 459-465.

McCarthy, HD, Crowder, RE, Dryden, S., şi colab. (1994). Acetatul de megestrol stimulează aportul de alimente şi apă la şobolan: efecte asupra concentraţiilor regionale ale neuropeptidei Y hipotalamice. Eur J Pharmacol, 265, 99-102.

Mantovani, G., Maccio, A., Massa, E., et al. (2001). Gestionarea anorexiei/caşexiei legate de cancer. Drugs, 61, 499-514.

Costa, AM, Spence, KT, Plata-Salamân, CR, et al. (1995). Modularea curentului canalului rezidual de Ca2+ de către acetat de megestrol prin intermediul unei subunităţi alfa s a proteinei G în neuronii hipotalamici de şobolan. J Physiol, 487, 291-303.

Beal, JE, Olson, R., Laubenstein, L., et al. (1995). Dronabinol ca tratament pentru anorexia asociată cu pierderea în greutate la pacienţii cu SIDA. J Pain Symptom Manage, 10, 89-97.

Nelson, K., Walsh, D., Deeter, P., şi colab. (1994). Un studiu de fază II al delta-9-tetrahidrocannabinolului pentru stimularea apetitului în anorexia asociată cancerului. J Palliat Care, 10, 14-18.

Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., şi colab. (2006). Comparaţia dintre extractul de canabis administrat oral şi delta-9-tetrahidrocannabinol în tratarea pacienţilor cu sindrom de anorexie-caşexie legat de cancer: un studiu clinic multicentric, de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo din grupul de studiu canabis în caşexie. J Clin Oncol, 24, 3394-3400.

John, M. (2006). Stimulante ale apetitului. În KG Hofbauer, SD Anker şi A. Inui (eds.). Farmacoterapia caşexiei. Boca Raton, Fla: Taylor & Francis.

Malkin, CJ, Pugh, PJ, West, JN şi colab. (2006). Terapia cu testosteron la bărbaţii cu insuficienţă cardiacă de severitate moderată: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Eur Heart J, 27, 57-64.

Pugh, PJ, Jones, TH şi Channer, KS (2003). Efectele hemodinamice acute ale testosteronului la bărbaţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur Heart J, 24, 909-915.

Cuerda, C., Zugasti, A., Breton, I., et al. (2005). Tratament cu decanoat de nandrolon şi acetat de megestrol la bărbaţii infectaţi cu HIV. Nutr Clin Pract, 20, 93-97.

Yeh, SS, DeGuzman, B. şi Kramer, T. (2002). Inversarea pierderii în greutate asociată cu BPOC folosind agentul anabolic oxandrolon. Cufăr, 122, 421-428.

von Haehling, S. şi Anker, SD (2005). Perspectivele viitoare ale terapiei cu anticitokine în insuficienţa cardiacă cronică. Expert Opin InvestigDrugs, 14, 163-176.

Mann, DL, McMurray, JJ, Packer, M., şi colab. (2004). Terapia ţintită cu anticitokine la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept (RENEWAL). Circulaţie, 109, 1594-1602.

Chung, ES, Packer, M., Lo, KH, et al. (2003). Studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu infliximab, un anticorp monoclonal himeric împotriva factorului de necroză tumorală alfa, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă: rezultatele studiului terapiei anti-TNF împotriva insuficienţei cardiace congestive (ATTACH). Circulation, 107, 3133-3140.

Torre-Amione, G., Kapadia, S., Lee, J., et al. (1996). Receptorii factorului de necroză tumorală-alfa şi a factorului de necroză tumorală în inima umană în deficienţă. Circulation, 93, 704-711.

Foldes, G., von Haehling, S. şi Anker, SD (2006). Modularea receptorilor de tip toll în bolile cardiovasculare: o ţintă pentru intervenţie? Expert Opin InvestigDrugs, 15, 857-871.

Genth-Zotz, S., von Haehling, S., Bolger, AP, et al. (2006). Anticorpul anti-CD14 IC14 suprimă factorul alfa de necroză tumorală stimulat de endotoxina ex vivo la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 8, 366-372.

Sharma, R., von Haehling, S., Rauchhaus, M., et al. (2005). Reactivitatea la endotoxinele din sânge integral la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: importanţa lipoproteinelor serice. Eur J Heart Fail, 7, 479-484.

Rauchhaus, M., Coats, AJ şi Anker, SD (2000). Ipoteza endotoxină-lipoproteină. Lancet, 356, 930-933.

Calabrese, L., & Resztak, K. (1998). Talidomida revizuită: farmacologie şi aplicaţii clinice. Expert Opin Investig Drugs, 7, 2043-2060.

D'Amato, RJ, Loughnan, MS, Flynn, E., şi colab. (1994). Talidomida este un inhibitor al angiogenezei. Proc Natl Acad Sci USA, 91, 4082-4085.

Sampaio, EP, Sarno, EN, Galilly, R., et al. (1991). Talidomida inhibă selectiv producţia de factor de necroză tumorală de către monocite umane stimulate. J Exp Med, 173, 699-703.

Muller, GW, Chen, R., Huang, SY, şi colab. (1999). Analogi de talidomidă amino-substituite: inhibitori puternici ai producţiei de TNF-alfa. Bioorg Med Chem Lett, 9, 1625-1630.

Davey, PP şi Ashrafian, H. (2000). Noi terapii pentru insuficienta cardiaca: este talidomida raspunsul? QM, 93, 305-311.

Gullestad, L., Semb, AG, Holt, E., et al. (2002). Efectul talidomidei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am Heart J, 144, 847-850.

Agoston, I., Dibbs, ZI, Wang, F., et al. (2002). Evaluarea preclinică şi clinică a siguranţei şi eficacităţii potenţiale a talidomidei în insuficienţa cardiacă. J Card Fail, 8, 306-314.

Gullestad, L., Ueland, T., Fjeld, JG, et al. (2005). Efectul talidomidei asupra remodelării cardiace în insuficienţa cardiacă cronică: rezultatele unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Circulation, 112, 3408-3414.

Orea-Tejeda, A., Arrieta-Rodriguez, O., Castillo-Martinez, L., et al. (2006). Efectele tratamentului cu talidomidă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Cardiologie, 108, 237-242.

von Haehling, S., Genth-Zotz, S., Anker, SD, şi colab. (2002). Caşexia: o abordare terapeutică dincolo de antagonismul citokinelor. Int J Cardiol, 85, 173-183.

Zabel, P., Schonharting, MM, Schade, UF, et al. (1991). Efectele pentoxifilinei în endotoxinemia la voluntari umani. Prog Clin Biol Res, 367, 207-213.

Sliwa, K., Skudicky, D., Candy, G., et al. (1998). Investigarea randomizată a efectelor pentoxifilinei asupra performanţei ventriculare stângi în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. Lancet, 351, 1091-1093.

Sliwa, K., Woodiwiss, A., Kone, VN, et al. (2004). Terapia cardiomiopatiei ischemice cu agent imunomodulator pentoxifilină: rezultatele unui studiu randomizat. Circulation, 109, 750-755.

Skudicky, D., Bergemann, A., Sliwa, K., et al. (2001). Efectele benefice ale pentoxifilinei la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată idiopatică trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi carvedilol: rezultatele unui studiu randomizat. Circulation, 103, 1083-1088.

Bahrmann, P., Hengst, UM, Richartz, BM, et al. (2004). Pentoxifilina în cardiomiopatia ischemică, hipertensivă şi idiopatică dilatată: efecte asupra funcţiei ventriculare stângi, citokine inflamatorii şi simptome. Eur J Heart Fail, 6, 195-201.

Bossola, M., Pacelli, F. şi Doglietto, GB (2007). Tratamente noi pentru caşexia cancerului. Expert Opin Investig Drugs, 16, 1241-1253.

Goldberg, RM, Loprinzi, CL, Mailliard, JA, et al. (1995). Pentoxifilina pentru tratamentul anorexiei şi caşexiei canceroase? Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Clin Oncol, 13, 2856-2859.

CAPITOLUL 22

# Epidemiologia insuficienţei cardiace

Raghava S. Velagaleti si Ramachandran S. Vasan

Insuficienţa cardiacă (IC) este un sindrom asociat cu morbiditate şi mortalitate ridicată şi o povară economică considerabilă.1 Este a treia cea mai răspândită boală cardiovasculară şi a treia cauză de deces cardiovasculară în Statele Unite.2 Odată diagnosticată, IC continuă să prezinte un prognostic sumbru, în ciuda progreselor în tratament. Recunoscând importanţa fazelor preclinice ale IC şi posibilitatea prevenirii, Asociaţia Americană a Inimii şi Colegiul American de Cardiologie clasifică IC în patru etape (Figura 22-1): prezenţa factorilor de risc, dar cu structură şi funcţie cardiacă normală (Stadiul A), modificări subclinice ale structurii şi/sau funcţiei ventriculului stâng (Stadiul B), Stadiul clinic şi stadiul HF avansat (D3). a stadiilor preclinice şi clinice ale IC poate facilita strategiile preventive. În acest capitol, oferim (1) o prezentare generală a stadiilor IC A şi B şi (2) detaliem epidemiologia IC clinică.

EPIDEMIOLOGIA FACTORILOR DE RISC IC Observaţiile evidenţiază importanţa CHD ca factor determinant al apariţiei IC atât din perspectiva riscului individual, cât şi a sarcinii populaţiei.

O problemă separată de îngrijorare este tendinţa de incidenţă a IC după infarctul miocardic (IM). Datele de la Framingham demonstrează o creştere a IC post-IM între 1971 şi 2000, în principal din cauza creşterii incidenţei IC în perioada foarte timpurie post-IM.12 Acest lucru se datorează probabil îmbunătăţirii supravieţuirii persoanelor cu MI13 care duce la o creştere a populaţiei „la risc" pentru IC şi contribuind astfel la creşterea prevalenţei IC.

## EPIDEMIOLOGIA HIPERTENSIUNII ÎN RELATIE CU RISCUL IC

În Statele Unite, aproximativ 74 de milioane de oameni au hipertensiune arterială (vezi şi capitolul 28), alte milioane având tensiunea arterială în intervalul „normal ridicat".3 Datele din studiul Framingham arată că hipertensiunea arterială este un antecedent al marii majorităţi a persoanelor cu IC din comunitate.11 Riscul relativ de IC la persoanele cu hipertensiune arterială este de două ori şi trei ori mai mare la bărbaţi şi femei11, în

comparaţie cu cei fără hipertensiune arterială, hipertensiune arterială şi hipertensiune arterială11. presiunea pulsului prezintă în mod independent un risc crescut de IC cu 55% pe creşterea deviaţiei standard după luarea în considerare a factorilor de risc standard14 şi un risc crescut cu 30% de IC pe creşterea deviaţiei standard după luarea în considerare suplimentară a IM prevalentă şi incidentă15.

Povara populaţiei de IC asociată cu hipertensiune arterială este substanţială, aşa cum evidenţiază un PAR de 39% la bărbaţi şi 59% la femei într-o investigaţie a unui studiu Framingham.11 Deşi prevalenţa hipertensiunii arteriale este mare şi poate creşte în timp17, PAR pentru hipertensiune arterială (pentru riscul de IC) este în scădere, probabil datorită îmbunătăţirii riscului de atenuare a tensiunii arteriale şi a controlului presiunii arteriale în comunitatea ICVD. relaţiile.18,19 În ciuda acestor îmbunătăţiri, un număr substanţial

AHA/ACC

Etapa A

Factori de risc „majori” – stabiliţi ferm de multiple investigaţii.

Factori de risc „minori” – legaţi mai puţin consecvent de riscul de IC.

dintre oameni au hipertensiune arterială slab controlată sau refractară20, oferind posibilitatea unor reduceri suplimentare ale IC asociată hipertensiunii arteriale prin ţintirea acestor indivizi.

EPIDEMIOLOGIA OBEZITATII

**ÎN RELATIE CU RISCUL HF (a se vedea capitolul 20)**

Aproximativ o treime dintre adulţii din SUA sunt obezi21 (definit ca indice de masă corporală [IMC] de 30 kg/m2), iar o treime suplimentară sunt supraponderali (IMC între 25,0 şi 29,9 kg/m2). Observaţiile de la Framingham Heart Study arată că riscul de incidente IC creşte cu 5% şi 7% la bărbaţi şi femei,

respectiv, creşterea pe unitate a IMC.22 Există o creştere gradată a riscului de IC între categoriile de IMC atât la bărbaţi, cât şi la femei (Figura 22-2), iar în comparaţie cu persoanele cu IMC normal, cei cu obezitate prezintă aproximativ de două ori riscul de IC după luarea în considerare a factorilor de risc de IC stabiliţi. Participanţii la Physicians Health Study care erau supraponderali sau obezi, dar aveau activitate fizică regulată, prezentau un risc de IC care a fost intermediar faţă de cei care erau slabi şi activi şi cei care erau obezi, dar nu activi.23 Potenţialele explicaţii pentru asocierea dintre supraponderalitate/obezitate şi apariţia IC includ prevalenţa mai mare a altor factori de risc IC şi prevalenţa şi incidenţa mai mare a IM în acest grup,24. Framingham a raportat, de

asemenea, riscul crescut de incident HF prevestit de niveluri crescute de rezistină (o adipokină), oferind indicii asupra unei potenţiale legături mecanice directe între creşterea adipozităţii şi riscul de IC.25

A existat o creştere substanţială atât a prevalenţei, cât şi a incidenţei excesului de greutate şi a obezităţii în ultimele decenii20-27, inclusiv o prevalenţă crescută a obezităţii extreme (IMC > 40 kg/m2).28 Cu toate acestea, a existat o scădere paralelă a prevalenţei altor factori de risc pentru IC (în special hipertensiunea arterială, fumatul şi hiperlipidemia, în rândul acelor afecţiuni supraponderale şi supraponderale,29 sugerează că în aceleaşi afecţiuni şi obezitate). sunt din ce în ce mai vizaţi pentru modificarea factorilor de risc cardiovascular şi cresc posibilitatea ca epidemia de obezitate să nu se traducă într-o epidemie de IC.

ALTERĂRI STRUCTURALE ŞI/SAU FUNCŢIONALE CARE PREDISPON LA INSUFICIENTĂ CARDIACA

O varietate de anomalii structurale şi funcţionale cardiace detectate fie indirect (de exemplu, cu electrocardiografie sau radiografia toracică) sau direct (de exemplu, cu ecocardiografie sau imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă [CMR]) au fost dovedite ca antedate IC clinică. Hipertrofia VS electrocardiografică, prelungirea QRS, prelungirea QT şi dovezile unui IM anterioare prezic IC incidentă.30,31 În mod similar, un raport cardiotoracic mai mare de 0,5 la o radiografie toracică este asociat cu o şansă de două ori mai mare de IC.32

Modificări structurale LV (vezi capitolul 15)

Apariţia ecocardiografiei şi a CMR a îmbunătăţit capacitatea noastră de a vizualiza direct modificările structurii cardiace şi ale funcţiei cardiace globale şi regionale. Masa ventriculară stângă

(calculat folosind formule validate din măsurătorile dimensiunilor VS) a fost identificat în mod consecvent ca un predictor al riscului de IC.33-35 Masa VS prezice, de asemenea, apariţia viitoare a funcţiei sistolice VS deprimate la participanţii cu o fracţie iniţială de ejecţie normală.36 Estimările mărimii creşterii riscului de IC cu o creştere a masei VS variază în funcţie de gram, de metoda de deviaţie standard, de amplitudine, etc. indexarea, modalitatea de evaluare (ecocardiografie sau CMR etc.) şi covariatele ajustate pentru.

Dimensiunile interne crescute ale VS end-sistolice şi tele-diastolice sunt factori de risc puternici pentru IC. Observaţiile din Framingham Heart Study arată că, la persoanele fără un IM anterior, fiecare creştere a abaterii standard în dimensiunile VS indexate în înălţime sistolică şi diastolică finală este asociată cu un risc crescut de IC cu 43% şi, respectiv, cu 47%37.

Disfuncţia VS asimptomatică

Disfuncţia VS asimptomatică (cuprinzând fie disfuncţie sistolice, disfuncţie diastolică sau ambele) a fost acceptată în mod convenţional ca un antecedent al IC. Cu toate acestea, proporţia de IC precedată de disfuncţie sistolice sau diastolică este neclară. Estimările prevalenţei disfuncţiei sistolice VS asimptomatice variază în funcţie de criteriile utilizate (Tabelul 22-2).40 Prevalenţa disfuncţiei diastolice VS asimptomatice uşoare şi moderate până la severă este de aproximativ 20% şi, respectiv, 7%, în populaţia adultă generală, şi de 48%, respectiv 17%, cu risc crescut pentru HF (IC 17%). 22-3).41 Prospectiv, ratele incidenţei IC în rândul persoanelor fără IC cu fracţiune de ejecţie (FE) <50% şi celor cu FE mai mare de 50% au fost estimate la 5,8 şi, respectiv, 0,7 la 100 de persoane-ani.42 Indivizii cu FE <50% prezintă un risc de aproximativ cinci ori mai mare decât cei cu FE <50%, de aproximativ cinci ori mai mare decât cei cu FE <50% ajustarea pentru factorii de risc cardiovascular standard.42 Câteva alte măsuri ale funcţiei sistolice şi diastolice, în special scurtarea fracţională endocardică, vârful E Doppler transmitral şi raportul Doppler E/A, prezic de asemenea IC incidentă.43

Istoria naturală a disfuncţiei diastolice VS asimptomatice nu a fost bine descrisă. De notat, prevalenţa disfuncţiei diastolice în comunitate este fie aceeaşi, fie mai mare la bărbaţi în comparaţie cu femeile, în contrast cu prevalenţele relative ale IC diastolică (care are o preponderenţă feminină).44-45 Motivul acestui paradox este neclar.

Screening pentru remodelare ventriculară

A existat un interes considerabil pentru screening-ul pentru remodelarea VS ca o modalitate de identificare a persoanelor cu risc crescut de a dezvolta IC. Cu toate acestea, deşi persoanele cu modificările structurale şi funcţionale menţionate mai sus prezintă un risc mai mare de IC în comparaţie cu cei fără, prevalenţa IC în grupurile identificate prin utilizarea acestor trăsături individual este scăzută, sugerând că screening-ul ecocardiografic pe scară largă poate să nu fie eficient pentru performanţa peptidică naturistă40. detectarea disfuncţiei sistolice VS sau a masei VS crescute în comunitate este suboptimă, ceea ce implică o utilitate limitată pentru identificarea celor care ar putea beneficia de imagistica cardiacă.47 O abordare alternativă poate fi utilizarea factorilor clinici ca screening iniţial pentru a identifica un subgrup de indivizi care ar fi cel mai probabil să beneficieze de teste imagistice suplimentare. Un raport recent a identificat măsuri clinice care prezic dilatarea şi/sau disfuncţia VS; astfel de „reguli clinice" pot ajuta la identificarea persoanelor care ar putea beneficia de screening-ul cu imagistică.48 În plus, combinarea mai multor indici imagistici sub forma unui scor compus poate ajuta în continuare la identificarea celor cu risc foarte mare de IC. O investigaţie a folosit un scor bazat pe cinci măsuri ecocardiografice care au demonstrat o bună stratificare; incidenţa IC a variat de la 4% la 48% în toate straturile de indice de risc.49 Astfel de strategii de screening „etapătizate" (o strategie de testare în serie care utilizează un scor clinic pentru a identifica candidaţii pentru imagistică; un scor imagistic pentru a-i identifica pe cei cu risc crescut de IC, care ar putea fi apoi vizaţi pentru intervenţie preventivă) pot oferi o utilitate mai mare la un cost mai mic. Cu toate acestea, rentabilitatea acestor abordări nu a fost evaluată.

EPIDEMIOLOGIA IC CRONICĂ

Prevalenţa

Există aproximativ 5 milioane de persoane cu IC în Statele Unite.2 A existat o dublare a prevalenţei IC în ultimii 25 de ani50, iar până în anul 2040, se estimează că va creşte în continuare la 10 milioane. Prevalenţa insuficienţei cardiace

creşte odată cu vârsta: de la mai puţin de 1% la grupa de vârstă de 20 până la 39 de ani la mai mult de 20% la persoanele cu vârsta de 80 de ani sau mai mult.51 Există o tendinţă de creştere a prevalenţei IC; în deceniul 1989-1999, prevalenţa IC a crescut cu 1 la 1000 şi, respectiv, 0,9 la 1000 la femei şi, respectiv, la bărbaţi.52 Îmbătrânirea populaţiei din SUA şi o supravieţuire îmbunătăţită şi „salvarea" pacienţilor cu IM (cu progresia ulterioară la insuficienţa pompei) vor contribui probabil la creşterea prevalenţei în următoarele câteva decade.

Prevalenţa relativă a IC cu FE normală versus FE redusă variază în funcţie de caracteristicile eşantionului de studiu şi ale pragului utilizat pentru a defini o FE „normală" (Figura 22-3 prezintă prevalenţa relativă a IC cu FE normală şi FE redusă raportată în diferite studii epidemiologice; Tabelul 22-4 prezintă vârsta eşantionului şi definiţia IC-34, care sunt extrase din toate datele22 ale studiilor). fiecare grup (FE redusă şi conservată) reprezintă aproximativ jumătate din cazurile de IC.53-54 Prevalenţa IC cu FE normală creşte substanţial odată cu vârsta.55 A existat o tendinţă de creştere a incidenţei IC cu FE normală,56 reflectând probabil creşterea gradului de conştientizare a stării şi dorinţa clinicienilor de a pune diagnosticul. IC cu FE normală este asociată mai frecvent cu sexul feminin, hipertensiunea arterială şi fibrilaţia atrială şi mai rar cu IM şi blocul electrocardiografic de ramură stângă.57

Incidenţă

Mai mult de jumătate de milion de cazuri noi de insuficienţă cardiacă sunt diagnosticate în fiecare an în Statele Unite, iar această incidenţă este de aşteptat să crească la 772.000 de cazuri noi pe an până în 2040 (Figura 22-4).41 Această creştere a incidenţei se datorează în principal îmbătrânirii populaţiei, deoarece incidenţa IC se dublează cu fiecare deceniu succesiv peste vârsta de 45 de ani, atunci când analiza Framingham arată atât pentru bărbaţi, cât şi pentru femei.

Prevalenţa disfuncţiei diastolice asimptomatice, aşa cum a fost evaluată prin analiza ecocardiografică Doppler a 2042 bărbaţi şi femei cu vârsta peste 45 de ani.

vârsta, nu a existat o tendinţă de creştere a incidenţei IC la bărbaţi şi poate fi uşor în scădere la femei59, în timp ce datele din judeţul Olmsted nu arată nicio modificare a incidenţei IC pentru niciunul dintre sexe.60

Risc pe viaţă

Riscul pe parcursul vieţii de a dezvolta insuficienţă cardiacă este estimat la 20% atât la bărbaţi, cât şi la femei (Figura 22-5).61 O creştere legată de vârstă a riscului de IC este contrabalansată de o scădere a vieţii.

speranţa odată cu înaintarea în vârstă, astfel încât riscul de IC pe parcursul vieţii rămâne relativ stabil la 20% la toate vârstele peste 40 de ani. Chiar şi fără antecedente coronariene, riscul pe parcursul vieţii de a dezvolta insuficienţă cardiacă la vârsta de 40 de ani este estimat la 11,4% pentru bărbaţi şi 15,4% pentru femei61. într-un recent

raportul, cei cu patru sau mai multe din şase obiceiuri de viaţă sănătoase (consum de cereale pentru micul dejun, fructe şi legume, menţinerea greutăţii corporale normale, exerciţii fizice regulate, abţinerea de la fumat şi consum moderat de alcool) au avut jumătate din riscul de IC pe parcursul vieţii, comparativ cu cei care nu au respectat niciunul.62

Morbiditatea şi mortalitatea

IC reprezintă 12 până la 15 milioane de vizite la cabinet şi 6,5 milioane de zile de spitalizare în fiecare an în Statele Unite.63 Numărul de spitalizări cu IC a crescut la peste un milion pe an în ultimul deceniu2 şi acum reprezintă cel puţin 20% din toate internările pentru persoanele cu vârsta peste 65 de ani. Costurile pe 1 an pentru IC prevalentă (la momentul intrării în studiu) şi incidente (în timpul perioadei de studiu) cu FE normală au fost de 32.000 USD şi, respectiv, 45.000 USD, iar costurile estimate corespunzătoare pentru IC cu FE redusă au fost de aproximativ 33.000 USD şi, respectiv, 49.000 USD.65 deces,67 mai ales la cei cu IC cu EF normal.68

Există aproximativ 50.000 de decese prin HF anual în Statele Unite. Un raport anterior al Framingham Heart Study a evidenţiat rate de supravieţuire la 1 an şi 5 ani de 57% şi 24% la bărbaţi şi, respectiv, 64% şi 38% la femei.69 Mortalitatea a crescut cu vârsta la 27% pe deceniu. tendinţele temporale ale supravieţuirii după debutul IC au demonstrat o tendinţă modestă de îmbunătăţire între anii 1950 şi 1999 (Figura 22-6). Cu toate acestea, într-o evaluare Framingham mai recentă, supravieţuirea mediană a fost de 2,1 ani şi o rată a mortalităţii la 5 ani de 74%, cu un prognostic la fel de sumbru atât la bărbaţi, cât şi la femei, cât şi la cei cu IC cu FE conservată şi FE normală.57

De remarcat este o eterogenitate geografică izbitoare a ratelor mortalităţii IC (Figura 22-7).71 Zonele evidenţiate indică o „centrură HF" în Statele Unite, care constă din state cu cele mai mari rate de deces IC. Prevalenţa mai mare a hipertensiunii arteriale şi a CHD, accesul variat la diagnosticul precoce, agravat de diferenţele regionale în gestionarea IC şi diferenţele în practicile de codificare a certificatelor de deces pot explica această apariţie.

EPIDEMIOLOGIA STADIULUI D HF

Puţine investigaţii au abordat epidemiologia HF în stadiul D. Într-un studiu al unui eşantion aleatoriu transversal pe bază de populaţie de persoane în vârstă de 45 de ani din judeţul Olmsted, 0,2% au avut IC în stadiul D, iar prevalenţa a crescut odată cu înaintarea în vârstă. Stadiul D HF a reprezentat 0,4% din toate stadiile de IC şi 2% din IC clinice.72 Stadiul D a fost asociat cu o supravieţuire semnificativ redusă (20% în 5 ani).72 O analiză a Registrului de insuficienţă cardiacă decompensată acută (ADHERE) a comparat cei cu IC în stadiul D cu persoanele cu IC acută decompensată (persoanele mai tinere cu DHF) şi care nu erau mai decompensate în stadiul acut de insuficienţă cardiacă (ADHERE). probabil bărbaţi, au avut o prevalenţă mai mare a dislipidemiei şi CHD şi au avut mai multe şanse de a primi terapie vasoactivă intravenoasă în comparaţie cu cei cu ADHF.73 Rata de supravieţuire la un an fără deces sau spitalizare a fost de numai 33%.73 Semnificaţia fiziopatologică sau implicaţiile clinice ale acestor diferenţe între Stadiul D IC şi ADHF sunt neclare.

EPIDEMIOLOGIA IC ACUTĂ (vezi capitolul 43)

IC acută (denumită şi ADHF sau „sindroame acute de IC") este apariţia rapidă a simptomelor şi semnelor de IC sau deteriorarea IC cronică stabilă, care duce la necesitatea spitalizării şi/sau a terapiei intensive (vezi şi capitolele 43 şi 44). IC.75 Astfel, IC acută are un spectru larg de prezentări clinice şi o definiţie clinică în evoluţie.76

Aproximativ 65% până la 87% din episoadele acute de IC sunt agravarea IC cronică.77 Factorii care determină spitalizările includ pneumonia sau alte infecţii respiratorii, ischemia miocardică, aritmii sau agravarea funcţiei renale.78 Ratele de mortalitate în spitale sunt de 3% până la 4%; varsta mai inaintata, tensiunea arteriala sistolica scazuta, sodiul seric scazut si creatinina serica crescuta sunt asociate independent cu un risc de mortalitate mai mare.79 Rata mortalitatii dupa externare la 60-90 de zile si rata de readmisie sunt de 8,6%, respectiv 29,6%; cei mai importanţi predictori ai acestor complicaţii includ vârsta înaintată, greutatea scăzută şi tensiunea arterială sistolica, sodiul seric scăzut, creatinina serică crescută şi boala pulmonară asociată.80 Prevalenţa relativă a FE normală şi redusă la persoanele cu IC acută este similară cu cele cu IC cronică.81 Mortalitatea după externare la 60-90 de zile.

Un timp (ani)

B Timp (ani)

**FIGURA 22-6 Supravieţuirea ajustată în funcţie de vârstă după debutul insuficienţei cardiace (vârste 65-74 de ani) A, Tendinţe temporale în supravieţuirea ajustată în funcţie de vârstă după debutul insuficienţei cardiace la bărbaţi. B, Tendinţe**

**temporale în supraviețuirea ajustată în funcție de vârstă după debutul insuficienței cardiace la femeie. (Adaptat de la Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Tendințe pe termen lung în incidența și supraviețuirea cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med 2002;347:1397-1402; și Parikh N, Vasan RS. Epidemiology of heart failure. În Colucci WS, editor, ed. Springer.)**

ratele de risc și respitalizare sunt similare în cele două tipuri de IC.81 O tendință recentă încurajatoare este îmbunătățirea conformității cu măsurile de calitate a îngrijirii la persoanele internate cu IC acută, cu îmbunătățirea concomitentă a mortalității și morbidității în spital.82

DIFICULTĂȚI ÎN INTERPRETAREA EVALUĂRILOR CARE abordează EPIDEMIOLOGIA HF

Diagnosticul IC se bazează de obicei pe prezența unei constelații de simptome, semne, anomalii radiografice și/sau de laborator și măsuri obiective ale funcției VS. Ca atare, nu există o schemă de diagnostic universal acceptată și în studiile epidemiologice au fost utilizate mai multe seturi de criterii (cu caracteristici de performanță diferite). amploarea diferențelor epidemiologice atribuibile diferențelor de criterii utilizate pentru diagnosticarea IC este necunoscută. Problemele majore în evaluarea epidemiologiei IC sunt:

Diferențele dintre studiile privind criteriile utilizate pentru diagnosticul IC84

Metode neuniforme de constatare a cazului85

Schimbarea tiparelor de diagnostic clinic în timp: creșterea utilizării imagistice86 și a testelor de laborator (de exemplu, măsurători de peptide natriuretice) în timp

Dificultăți în reconcilierea constatărilor între studiile care abordează tendințele generale versus tendințele specifice cauzei (de exemplu, IC post-IM vs. IC hipertensivă) sau tendințele specifice tipului (IC cu FE normală vs. redusă)

Diferențele în statisticile de morbiditate datorate modelelor de practică clinică legate de spitalizări, modificări ale rambursării și diferențe în codificarea grupurilor legate de diagnostic

Diferențe datorate surselor de informații privind epidemiologia IC: studii longitudinale versus registre versus baze de date clinice

Datele privind tendințele și modelul epidemiologic al IC ar trebui, prin urmare, interpretate cu prudență în lumina acestor avertismente.

DIRECȚII VITORIALE

IC este singura boală cardiovasculară care creşte în prevalenţă şi, după cum sa menţionat anterior, continuă să fie asociată cu o sarcină foarte mare a morbidităţii şi mortalităţii. Caracterizarea îmbunătăţită a (1) celor cu risc pentru IC, (2) determinanţi ai prognosticului nefavorabil la persoanele cu IC stabilită şi (3) elucidarea factorilor asociaţi cu răspunsuri variate la terapie poate ajuta la prevenirea şi reducerea mortalităţii asociate cu IC.

## BIOMARKERI PENTRU PREDICŢIA RISCULUI HF

Recent, a existat un interes considerabil în utilizarea biomarkerilor circulanţi pentru predicţia şi stratificarea riscului de IC.87,88 Biomarkerii circulanţi ai inflamaţiei, axa renină-angiotensină-aldosteron, activarea neurohormonală, potenţialul fibrinolitic şi stresul oxidativ au fost raportaţi toţi ca fiind asociaţi cu remodelarea şi/sau riscul de IC, în mod similar T, 9, BNP-9 cardiovascular şi cardiac. S-a demonstrat că receptorii de interleukină prezic rezultatele la pacienţii cu IC95-97. Cu toate acestea, utilitatea incrementală a acestor markeri în îmbunătăţirea predicţiei riscului este neclară în prezent. Experienţele din eforturile de predicţie a riscului de evenimente coronariene sugerează că contribuţia biomarkerilor la predicţia generală a riscului poate fi mai modestă decât se anticipa.98 Cu toate acestea, biomarkerii pot fi utili în îmbunătăţirea stratificării indivizilor consideraţi a fi expuşi unui „risc intermediar” de a dezvolta IC doar pe baza factorilor clinici.99

## INVESTIGAREA GENOMICII HF

Secvenţierea genomului uman100 şi publicarea şablonului HapMap101 ne permit să elucidăm atributele genetice care pot ajuta atât la prezicerea riscului de IC, cât şi la prognosticul acestuia. Cel mai comun tip de variaţie genetică este polimorfismul cu un singur nucleotidă (SNP) și cel recent dezvoltat

tehnica studiului de asociere la nivelul genomului (GWAS) ne poate permite să identificăm predictori genetici în viitorul apropiat. GWAS poate ajuta, de asemenea, la identificarea ţintelor moleculare pentru terapie şi a predictorilor răspunsului farmacologic, oferind astfel posibilitatea „medicamentului personalizat”. Cu toate acestea, până în prezent, nu a fost publicat niciun GWAS care vizează HF.

## ALTE ABORDĂRI MOLECULARE

## LA EVALUARE HF

O altă cale de îmbunătăţire a descrierii clinice şi epidemiologice a IC este utilizarea transcriptomicelor.102 „Transcriptomul” este o descriere completă calitativă şi cantitativă a ARN-ului mesager dintr-o celulă. Prin elucidarea programelor specifice de gene exprimate într-un anumit set de condiţii, analizele transcriptomice ne permit să identificăm determinanţii manifestărilor bolii şi interacţiunea dintre factorii genetici şi cei de mediu. Ca exemplu, o investigaţie recentă a identificat un profil de 46 de gene supraexprimate care delimitau pacienţii cu IC în cei cu prognostic bun versus prognostic, cu sensibilitate de 74% şi specificitate de 90%.103

## CONCLUZIE

IC este un sindrom complex cu numeroşi factori de risc şi determinanţi ai rezultatului. S-au făcut progrese semnificative în identificarea factorilor de risc majori şi a tiparelor populaţiei de IC şi a tendinţelor asociate. Tehnologiile mai noi oferă o promisiune suplimentară de clarificare a cursului clinic şi epidemiologic al acestei afecţiuni.104 Dezvoltarea definiţiilor universal acceptate pentru diagnosticul şi clasificarea IC va simplifica şi ajuta cercetarea epidemiologică şi va ajuta la instituirea inițiativelor de prevenire.

## REFERINȚE


Societatea de insuficienţă cardiacă din America. (2006). Ghidul de practică cuprinzător al insuficienţei cardiace HFSA 2006. J Card Fail, 12, e1-e2.

Lloyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., et al. (2009). Actualizarea statisticilor privind bolile de inimă şi accidentul vascular cerebral-2009: un raport de la comitetul de statistică al Asociaţiei Americane de Inimă şi al subcomitetului de statistică al accidentelor vasculare cerebrale. Tiraj, 119, e21-e181.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). Actualizare axată pe 2009 încorporată în ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace la adulţi: un raport al Fundaţiei Americane de Cardiologie/Asociaţiei Americane a Inimii grupului de lucru privind ghidurile de practică: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internaţională pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor. Tiraj, 119, e391-e479.

Kenchaiah, S., Narula, J. şi Vasan, RS (2004). Factori de risc pentru insuficienta cardiaca. Med Clin North Am, 88, 1145-1172.

Velagaleti, RS, & Vasan, RS (2007). Insuficienţa cardiacă în secolul XXI: este o boală coronariană sau o problemă de hipertensiune arterială? Cardiol Clin, 25, 487-495.

Kannel, WB, Ho, K. şi Thom, T. (1994). Schimbarea caracteristicilor epidemiologice ale insuficienţei cardiace. Br Heart J, 72, S3-S9.

Felker, GM, Thompson, RE, Hare, JM şi colab. (2000). Cauzele care stau la baza şi supravieţuirea pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie iniţial inexplicabilă. N Engl J Med, 342, 1077-1084.

Fox, KF, Cowie, MR, Wood, DA şi colab. (2001). Boala coronariană ca cauză a insuficienţei cardiace incidente în populaţie. Eur Heart J, 22, 228-236.

Cowie, MR, Wood, DA, Coats, AJ, şi colab. (1999). Incidenţa şi etiologia insuficienţei cardiace: un studiu bazat pe populaţie. Eur Heart J, 20, 421-428.

He, J., Ogden, LG, Bazzano, LA, et al. (2001). Factori de risc pentru insuficienţa cardiacă congestivă la bărbaţi şi femei din SUA: studiu epidemiologic de urmărire NHANES I. Arch Intern Med, 161, 996-1002.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficienţă cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557-1562.

Velagaleti, RS, Pencina, MJ, Murabito, JM, et al. (2008). Tendinţe pe termen lung în incidenţa insuficienţei cardiace după infarctul miocardic. Tiraj, 118, 2057-2062.

Parikh, NI, Gona, P., Larson, MG, et al. (2009). Tendinţele pe termen lung ale incidenţei infarctului miocardic şi ale fatalităţii în cadrul studiului Framingham al Institutului Naţional de Inimă, Plămâni şi Sânge. Circulation, 119, 1203-1210.

Haider, AW, Larson, MG, Franklin, SS şi colab. (2003). Tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică şi presiunea pulsului ca predictori ai riscului de insuficienţă cardiacă congestivă în studiul de inimă Framingham. Ann Intern Med, 138, 10-16.

Lee, DS, Massaro, JM, Wang, TJ şi colab. (2007). Tensiunea arterială antecedentă, indicele de masă corporală şi riscul de insuficienţă cardiacă incidentă în viaţa ulterioară. Hipertensiune arterială, 50, 869-876.

Vasan, RS, Massaro, JM, Wilson, PW, et al. (2002). Tensiunea arterială antecedentă şi riscul de boli cardiovasculare: studiul Framingham inimii. Circulation, 105, 48-53.

Hajjar, I., & Kotchen, TA (2003). Tendinţe în prevalenţa, conştientizarea, tratamentul şi controlul hipertensiunii în Statele Unite, 1988-2000. JAMA, 290, 199-206.

Ingelsson, E., Gona, P., Larson, MG, et al. (2008). Progresia alterată a tensiunii arteriale în comunitate şi relaţia acesteia cu evenimentele clinice. Arch Intern Med, 168, 1450-1457.

Mostred, A., D'Agostino, RB, Silbershatz, H., et al. (1999). Tendinţe în prevalenţa hipertensiunii, a terapiei antihipertensive şi a hipertrofiei ventriculare stângi din 1950 până în 1989. N Engl J Med, 340, 1221-1227.

Wang, TJ şi Vasan, RS (2005). Epidemiologia hipertensiunii arteriale necontrolate în Statele Unite. Tiraj, 112, 1651-1662.

Ogden, CL, Carroll, MD, Curtin, LR, et al. (2006). Prevalenţa supraponderală şi a obezităţii în Statele Unite, 1999-2004. JAMA, 295, 1549-1555.

Kenchaiah, S., Evans, JC, Levy, D., şi colab. (2002). Obezitatea şi riscul de insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 347, 305-313.

Kenchaiah, S., Sesso, HD şi Gaziano, JM (2009). Indicele de masă corporală şi activitatea fizică intensă şi riscul de insuficienţă cardiacă în rândul bărbaţilor. Tiraj, 119, 44-52.

Lauer, MS, Anderson, KM, Kannel, WB şi colab. (1991). Impactul obezităţii asupra masei şi geometriei ventriculului stâng. Studiul inimii Framingham. JAMA, 266, 231-236.

Frankel, DS, Vasan, RS, D'Agostino, RB, Sr, et al. (2009). Rezistina, adiponectina şi riscul de insuficienţă cardiacă studiul Framingham descendenţii. J Am Coll Cardiol, 53, 754-762.

Parikh, NI, Pencina, MJ, Wang, TJ, et al. (2007). Tendinţe în creştere în incidenţa supraponderală şi a obezităţii pe parcursul a 5 decenii. Am J Med, 120, 242-250.

Li, C., Ford, ES, McGuire, LC, şi colab. (2007). Tendinţe de creştere în circumferinţa taliei şi obezitatea abdominală în rândul adulţilor din SUA. Obezitatea (Silver Spring), 15, 216-224.

Freedman, DS, Khan, LK, Serdula, MK şi colab. (2002). Tendinţe şi corelaţii ale obezităţii de clasa 3 în Statele Unite din 1990 până în 2000. JAMA, 288, 1758-1761.

Gregg, EW, Cheng, YJ, Cadwell, BL şi colab. (2005). Tendinţele seculare ale factorilor de risc ale bolilor cardiovasculare în funcţie de indicele de masă corporală la adulţii din SUA. JAMA, 293, 1868-1874.

Rautaharju, PM, Prineas, RJ, Wood, J., et al. (2007). Predictori electrocardiografici ai insuficienţei cardiace cu debut nou la bărbaţi şi la femei fără boală coronariană (din studiul ateroscleroza în comunităţi [ARIC]). Am J Cardiol, 100, 1437-1441.

Dhingra, R., Pencina, MJ, Wang, TJ, et al. (2006). Durata QRS electrocardiografică şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă: studiul cardiac Framingham. Hipertensiune arterială, 47, 861-867.

Kannel, WB, D'Agostino, RB, Silbershatz, H., şi colab. (1999). Profil pentru estimarea riscului de insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med, 159, 1197-1204.

Bluemke, DA, Kronmal, RA, Lima, JA, et al. (2008). Relaţia dintre masa şi geometria ventriculului stâng cu evenimentele cardiovasculare incidente: studiul MESA (studiu multietnic al aterosclerozei). J Am Coll Cardiol, 52, 2148-2155.

De Simone, G., Gottdiener, JS, Chinali, M., et al. (2008). Masa ventriculară stângă prezice insuficienţa cardiacă care nu este legată de infarctul miocardic anterior: studiul de sănătate cardiovasculară. Eur Heart J, 29, 741-747.

Gardin, JM, McClelland, R., Kitzman, D., et al. (2001). Predictori ecocardiografici în modul M ai incidenţei de şase până la şapte ani a bolii coronariene, accident vascular cerebral, insuficienţă cardiacă congestivă şi mortalitate într-o cohortă de vârstnici (studiul de sănătate cardiovasculară). Am J Cardiol, 87, 1051-1057.

Drazner, MH, Rame, JE, Marino, EK, et al. (2004). Creşterea masei ventriculare stângi este un factor de risc pentru dezvoltarea unei fracţiuni de ejecţie a ventriculului stâng deprimate în cinci ani: studiul de sănătate cardiovasculară. J Am Coll Cardiol, 43, 2207-2215.

Vasan, RS, Larson, MG, Benjamin, EJ, et al. (1997). Dilataţia ventriculară stângă şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă la persoanele fără infarct miocardic. N Engl J Med, 336, 1350-1355.

de Kam, PJ, Nicolosi, GL, Voors, AA, et al. (2002). Predicţia dilataţiei ventriculare stângi la 6 luni după infarct miocardic în raport cu morbiditatea şi mortalitatea cardiacă. Aplicarea unui nou model de dilatare la datele GISSI-3. Eur Heart J, 23, 536-542.

Migrino, RQ, Young, JB, Ellis, SG şi colab. (1997). Indicele de volum final-sistolic la 90 până la 180 de minute în terapia de reperfuzie pentru infarctul miocardic acut este un predictor puternic al mortalităţii precoce şi tardive. Utilizarea globală a streptokinazei şi t-pa pentru arterele coronare ocluse (gusto)-i anchetatori angiografi. Circulation, 96, 116-121.

Wang, TJ, Levy, D., Benjamin, EJ şi colab. (2003). Epidemiologia disfuncţiei sistolice ventriculare stângi „asimptomatice": implicaţii pentru screening. Ann Intern Med, 138, 907-916.

Owan, TE şi Redfield, MM (2005). Epidemiologia insuficienţei cardiace diastolice. Prog Cardiovasc Dis, 47, 320-332.

Wang, TJ, Evans, JC, Benjamin, EJ şi colab. (2003). Istoria naturală a disfuncţiei sistolice ventriculare stângi asimptomatice în comunitate. Circulation, 108, 977-982.

Aurigemma, GP, Gottdiener, JS, Shemanski, L., et al. (2001). Valoarea predictivă a funcţiei sistolice şi diastolice pentru insuficienţa cardiacă congestivă incidentă la vârstnici: studiul de sănătate cardiovasculară. J Am Coll Cardiol, 37, 1042-1048.

Fischer, M., Baessler, A., Hense, HW, şi colab. (2003). Prevalenţa disfuncţiei diastolice ventriculare stângi în comunitate. Rezultatele unui sondaj ecocardiografic Doppler a unui eşantion de populaţie. Eur Heart J, 24, 320-328.

Redfield, MM, Jacobsen, SJ, Burnett, JC, Jr., şi colab. (2003). Povara disfuncţiei ventriculare sistolice şi diastolice în comunitate: aprecierea amplorii epidemiei de insuficienţă cardiacă. JAMA, 289, 194-202.

Lee, DS, Wang, TJ şi Vasan, RS (2006). Screening pentru remodelarea ventriculară. Curr Heart Fail Rep, 3, 5-13.

Vasan, RS, Benjamin, EJ, Larson, MG, et al. (2002). Peptide natriuretice plasmatice pentru screeningul comunitar pentru hipertrofia ventriculară stângă şi disfuncţia sistolice: studiul inimii Framingham. JAMA, 288, 1252-1259.

Rovai, D., Morales, MA, Di Bella, G., et al. (2007). Diagnosticul clinic al dilataţiei şi disfuncţiei ventriculare stângi în era tehnologiei. Eur J Heart Fail, 9, 723-729.

Stevens, SM, Farzaneh-Far, R., Na, B., şi colab. (2009). Dezvoltarea unui indice ecocardiografic de stratificare a riscului pentru a prezice insuficienţa cardiacă la pacienţii cu boală coronariană stabilă: studiul inimii şi sufletului. JACC Cardiovasc Imaging, 2, 11-20.

Smith, WM (1985). Epidemiologia insuficienţei cardiace congestive. Am J Cardiol, 55 de ani, BABA.

Lloyd-Jones, DM, Larson, MG, Leip, EP, et al. (2002). Riscul pe parcursul vieţii de a dezvolta insuficienţă cardiacă congestivă: studiul Framingham cardiac. Circulation, 106, 3068-3072.

McCullough, PA, Philbin, EF, Spertus, JA, et al. (2002). Confirmarea unei epidemii de insuficienţă cardiacă: constatări din studiul privind utilizarea resurselor în rândul insuficienţei cardiace congestive (REACH). J Am Coll Cardiol, 39, 60-69.

Bursi, F., Weston, SA, Redfield, MM, et al. (2006). Insuficienţa cardiacă sistolică şi diastolică în comunitate. JAMA, 296, 2209-2216.

Hogg, K., Swedberg, K. şi McMurray, J. (2004). Insuficienţă cardiacă cu menţinerea funcţiei sistolice a ventriculului stâng; epidemiologie, caracteristici clinice şi prognostic. J Am Coll Cardiol, 43, 317-327.

Zile, MR şi Brutsaert, DL (2002). Noi concepte în disfuncţia diastolică şi insuficienţa cardiacă diastolică: partea I: diagnostic, prognostic şi măsurători ale funcţiei diastolice. Circulation, 105, 1387-1393.

Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2006). Tendinţe în prevalenţa şi rezultatul insuficienţei cardiace cu fracţia de ejecţie conservată. N Engl J Med, 355, 251-259.

Lee, DS, Gona, P., Vasan, RS, et al. (2009). Relaţia dintre patogeneza bolii şi factorii de risc cu insuficienţa cardiacă cu fracţia de ejecţie conservată sau redusă: informaţii din studiul Framingham inimii al Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge. Circulation, 119, 3070-3077.

Kannel, WB (2000). Incidenţa şi epidemiologia insuficienţei cardiace. Heart Fail Rev, 5, 167-173.

Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, MG, et al. (2002). Tendinţele pe termen lung în incidenţa şi supravieţuirea cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 347, 1397-1402.

Roger, VL, Weston, SA, Redfield, MM, et al. (2004). Tendinţe în incidenţa insuficienţei cardiace şi supravieţuirea într-o populaţie bazată pe comunitate. JAMA, 292, 344-350.

Lloyd-Jones, DM, Larson, MG, Leip, EP, et al. (2002). Riscul pe parcursul vieţii de a dezvolta insuficienţă cardiacă congestivă: studiul Framingham cardiac. Circulation, 106, 3068-3072.

Djousse, L., Driver, JA, & Gaziano, JM (2009). Relaţia dintre factorii modificabili ai stilului de viaţă şi riscul de insuficienţă cardiacă pe parcursul vieţii. JAMA, 302, 394-400.

O'Connell, JB şi Bristow, MR (1994). Impactul economic al insuficienţei cardiace în Statele Unite: timpul pentru o abordare diferită. J Heart Lung Transplant, 13, S107-S112.

Jessup, M., & Brozena, S. (2003). Insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 348, 2007-2018.

Liao, L., Jollis, JG, Anstrom, KJ, et al. (2006). Costuri pentru insuficienţa cardiacă cu fracţie de ejecţie normală vs redusă. Arch Intern Med, 166, 112-118.

Krum, H. şi Gilbert, RE (2003). Demografie şi tulburări concomitente în insuficienţa cardiacă. Lancet, 362, 147-158.

Brown, AM şi Cleland, JG (1998). Influenţa bolii concomitente asupra tiparelor de spitalizare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă externaţi din spitalele scoţiene în 1995. Eur Heart J, 19, 1063-1069.

Shah, SJ, & Gheorghiade, M. (2008). Insuficienţă cardiacă cu fracţiune de ejecţie conservată: trataţi acum prin tratarea comorbidităţilor. JAMA, 300, 431-433.

Ho, KK, Anderson, KM, Kannel, WB şi colab. (1993). Supravieţuirea după debutul insuficienţei cardiace congestive la subiecţii studiului cardiac Framingham. Circulation, 88, 107-115.

Ho, KK, Pinsky, JL, Kannel, WB şi colab. (1993). Epidemiologia insuficienţei cardiace: studiul Framingham. J Am Coll Cardiol, 22, 6A-13A.

Modificări ale mortalităţii prin insuficienţă cardiacă-Statele Unite, 1980-1995. (1998). MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 47, 633-637.

Ammar, KA, Jacobsen, SJ, Mahoney, DW şi colab. (2007). Prevalenţa şi semnificaţia prognostică a stadiilor insuficienţei cardiace: aplicarea criteriilor de stadializare a insuficienţei cardiace de la Colegiul American de Cardiologie/Asociaţia Americană de Inimă în comunitate. Circulaţie, 115, 1563-1570.

Costanzo, MR, Mills, RM şi Wynne, J. (2008). Caracteristicile insuficienţei cardiace „Stadiul D": informaţii din modulul longitudinal al Registrului naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHERE LM). Am Heart J, 155, 339-347.

Nieminen, MS, Bohm, M., Cowie, MR, şi colab. (2005). Rezumat executiv al liniilor directoare privind diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute: grupul de lucru pentru insuficienţa cardiacă acută al Societăţii Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 26, 384-416.

Fonarow, GC, Adams, KF, Jr., Abraham, WT, et al. (2005). Stratificarea riscului pentru mortalitatea în spital în insuficienţa cardiacă acută decompensată: clasificarea şi analiza arborelui de regresie. JAMA, 293, 572-580.

Gheorghiade, M., Zannad, F., Sopko, G., et al. (2005). Sindroame de insuficienţă cardiacă acută: starea actuală şi cadrul pentru cercetările viitoare. Circulation, 112, 3958-3968.

Fonarow, GC (2008). Epidemiologie şi stratificarea riscului în insuficienţa cardiacă acută. Am Heart J, 155, 200-207.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, şi colab. (2008). Factori identificaţi ca determinând internarea în spital pentru insuficienţă cardiacă şi rezultatele clinice: constatări din OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med, 168, 847-854.

Abraham, WT, Fonarow, GC, Albert, NM, şi colab. (2008). Predictori ai mortalităţii în spital la pacienţii internaţi pentru insuficienţă cardiacă: perspective din programul organizat de iniţiere a tratamentului de salvare a vieţii la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă (OPTIMIZE- HF). J Am Coll Cardiol, 52, 347-356.

O'Connor, CM, Abraham, WT, Albert, NM şi colab. (2008). Predictori ai mortalităţii după externare la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă: o analiză din programul organizat de iniţiere a tratamentului de salvare la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă (OPTIMIZE-HF). Am Heart J, 156, 662-673.

Fonarow, GC, Stough, WG, Abraham, WT şi colab. (2007). Caracteristicile, tratamentele şi rezultatele pacienţilor cu funcţie sistolică conservată internaţi pentru insuficienţă cardiacă: un raport din registrul OPTIMIZE-HF. J Am Coll Cardiol, 50, 768-777.

Fonarow, GC, Heywood, JT, Heidenreich, PA, şi colab. (2007). Tendinţe temporale în caracteristicile clinice, tratamente şi rezultate pentru spitalizările cu insuficienţă cardiacă, 2002 până în 2004: constatări din Registrul naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHERE). Am Heart J, 153, 1021-1028.

Di Bari, M., Pozzi, C., Cavallini, MC, et al. (2004). Diagnosticul de insuficienţă cardiacă în comunitate. Validarea comparativă a patru seturi de criterii la adulţii în vârstă neselectaţi: studiul ICARe Dicomano. J Am Coll Cardiol, 44, 1601-1608.

Mostred, A., Deckers, JW, Hoes, AW, et al. (1997). Clasificarea insuficienţei cardiace în cercetarea bazată pe populaţie: o evaluare a şase scoruri de insuficienţă cardiacă. Eur J Epidemiol, 13, 491-502.

Vasan, RS, Benjamin, EJ, & Levy, D. (1995). Prevalenţa, caracteristicile clinice şi prognosticul insuficienţei cardiace diastolice: o perspectivă epidemiologică. J Am Coll Cardiol, 26, 1565-1574.

Lopez-Jimenez, F., Goraya, TY, Hellermann, JP şi colab. (2004). Măsurarea fracţiei de ejecţie după infarctul miocardic în populaţie. Cufăr, 125, 397-403.

Braunwald, E. (2008). Biomarkeri în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 358, 2148-2159.

Lee, DS şi Vasan, RS (2005). Markeri noi pentru diagnosticul şi prognosticul insuficienţei cardiace. Curr Opin Cardiol, 20, 201-210.

Collet, JP, Montalescot, G., Vicaut, E., et al. (2003). Eliberarea acută a inhibitorului activator de plasminogen-1 în infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST prezice mortalitatea. Circulation, 108, 391-394.

Lieb, W., Larson, MG, Benjamin, EJ şi colab. (2009). Abordare multimarker pentru a evalua corelaţiile rigidităţii vasculare: studiul inimii Framingham. Tiraj, 119, 37-43.

Vasan, RS, Sullivan, LM, Roubenoff, R., et al. (2003). Markeri inflamatori şi risc de insuficienţă cardiacă la subiecţii vârstnici fără infarct miocardic anterior: studiul Framingham cardiac. Circulation, 107, 1486-1491.

Vasan, RS, Beiser, A., D'Agostino, RB, et al. (2003). Homocisteina plasmatică şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă la adulţi fără infarct miocardic anterior. JAMA, 289, 1251-1257.

Velagaleti, RS, Gona, P., Levy, D., et al. (2008). Relaţii dintre biomarkeri reprezentând căi biologice distincte către geometria ventriculară stângă. Circulation, 118, 2252-2258.

Wang, TJ, Larson, MG, Levy, D. şi colab. (2004). Nivelurile plasmatice de peptide natriuretice şi riscul de evenimente cardiovasculare şi deces. N Engl J Med, 350, 655-663.

Latini, R., Masson, S., Anand, IS, et al. (2007). Valoarea prognostică a concentraţiilor plasmatice foarte scăzute ale troponinei T la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă. Circulaţie, 116, 1242-1249.

Januzzi, JL, Jr., Peacock, WF, Maisel, AS, şi colab. (2007). Măsurarea membrului familiei interleukinei ST2 la pacienţii cu dispnee acută: rezultate din studiul PRIDE (pro-brain natriuretic peptide investigation of dyspnee in the urgence service). J Am Coll Cardiol, 50, 607-613.

Horwich, TB, Patel, J., MacLellan, WR, et al. (2003). Troponina I cardiacă este asociată cu disfuncţia ventriculară stângă progresivă a hemodinamicii şi cu ratele crescute ale mortalităţii în insuficienţa cardiacă avansată. Circulation, 108, 833-838.

Wang, TJ, Gona, P., Larson, MG, et al. (2006). Biomarkeri multipli pentru predicţia primelor evenimente cardiovasculare majore şi a morţii. N Engl J Med, 355, 2631-2639.

Pencina, MJ, D'Agostino, RB, Sr, D'Agostino, RB, Jr., et al. (2008). Evaluarea capacităţii de predicţie adăugată a unui nou marker: de la zona de sub curba ROC până la reclasificare şi nu numai. Stat Med, 27, 157-172.

Consorţiul Internaţional de Secvenţiere a Genomului Uman (2004). Terminarea secvenţei eucromatice a genomului uman. Nature, 431, 931-945.

Consorţiul Internaţional HapMap (2003). Proiectul internaţional HapMap. Nature, 426, 789-796.

Heidecker, B. şi Hare, JM (2007). Utilizarea biomarkerilor transcriptomici pentru medicina personalizată. Insuficienţă cardiacă Rev, 12, 1-11.

Heidecker, B., Kasper, EK, Wittstein, IS, şi colab. (2008). Biomarkeri transcriptomici pentru evaluarea individuală a riscului în insuficienţa cardiacă cu debut nou. Circulation, 118, 238-246.

Vasan, RS (2006). Biomarkeri ai bolilor cardiovasculare: baze moleculare şi consideraţii practice. Circulation, 113, 2335-2362.

CAPITOLUL 23

# Insuficienţa cardiacă ca o consecinţă a bolii cardiace ischemice

James D. Flaherty, Robert O. Bonow şi Mihai Gheorghiade

În ciuda progreselor semnificative în prevenirea şi tratamentul bolilor cardiovasculare în ultimii 30 de ani, statisticile naţionale indică faptul că incidenţa şi prevalenţa insuficienţei cardiace (IC) continuă să crească.1 Acest lucru a avut loc într-o perioadă de timp în care ratele de deces din cauza bolii coronariene (CAD) şi a accidentelor vasculare cerebrale au scăzut. IC şi CAD sunt afecţiuni legate de vârstă (prevalenţa IC este de 1% între 50 şi 59 de ani, dar cu 10% peste vârsta de 75 de ani).2 Supravieţuirea crescută după infarctul miocardic (IM) şi progresele în terapiile medicale şi cu dispozitive (de exemplu, p-blocantele şi defibrilatoarele cardiace implantabile au prevenirea morţii subite cardioverter-defibrilatoare). a crescut grupul de pacienţi cu potenţial de a dezvolta IC cronică.3-5

## PREVALENŢA BOLII CORONARIANE ÎN INSUFICIENŢA CARDIACA

Numai în acest studiu, două treimi din toţi pacienţii cărora li s-a efectuat angiografie au avut BC obstructivă (definită ca > 50% stenoză luminală), deşi CAD nu a fost considerat factorul cauzal principal în toate cazurile. Într-o analiză recentă a unui mare registru american de IC acută, s-a constatat că ischemia miocardică este principalul factor precipitant pentru spitalizare.35

## SEMNIFICAŢIA PROGNOSTICĂ A BOLII CORONARIANE ÎN INSUFICIENŢA CARDIACA

Prezenţa CAD la pacienţii cu IC s-a dovedit a fi asociată în mod independent cu un rezultat înrăutăţit pe termen lung în numeroase studii.36 Ateroscleroza este o cauză importantă de deces la pacienţii cu IC printr-o varietate de mecanisme, inclusiv MSC, insuficienţă ventriculară progresivă, IM, insuficienţă renală şi accident vascular cerebral. La pacienţii cu IC, prognosticul pe termen lung este direct legat de amploarea angiografică şi severitatea

CAD.37-38 Acest lucru a fost demonstrat atât la pacienţii cu IC cu disfuncţie sistolică a VS (LVSD) cât şi la cei cu funcţie sistolică păstrată.39

Date recente sugerează că mecanismul MSC poate diferi între IC ischemică şi non-ischemică, evenimentele coronariene acute reprezentând cauza majoră a MSC la pacienţii cu CAD.40'41 În studiul Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS), 54% dintre pacienţii cu IC cronică şi BC care au murit subit40 au avut dovezi de autopsie bruscă a unui alt studiu de autopsie40. 180 de pacienţi cu cardiomiopatie ischemică cunoscută, infarct miocardic acut a fost responsabili pentru 57% din decese.41 Acest studiu a relevat că, înainte ca datele autopsiei să fie disponibile, multe decese cauzate de infarct miocardic acut la pacienţii cu IC au fost clasificate greşit ca fiind datorate IC progresivă sau aritmii. Într-un alt studiu al pacienţilor cu IC şi LVSD, 25% din spitalizările repetate au fost atribuite SCA.42 Cu toate acestea, aproximativ 10% dintre pacienţii cu antecedente de IC care au fost internaţi ulterior pentru SCA au fost clasificaţi iniţial ca având o cauză neischemică. Aceste constatări subliniază şi mai mult importanţa evaluării cu precizie a prezenţei CAD la pacienţii cu IC.

**FIGURA 23-1 Boala coronariană (CAD) contribuie la disfuncţia ventriculului stâng (LV) nu numai în timpul unei injurii iniţiale (de exemplu, infarctul miocardic), ci şi pe parcursul progresiei acesteia. În plus, progresia insuficienţei cardiace cronice este asociată cu remodelarea ventriculară, activarea neurohormonilor şi modificările hemodinamice.**

FIZIOPAtologia INSUFICIENȚEI CARDIACĂ ACUȚĂ LA PACIENȚII CU CAD

Boala coronariană de bază

Pacienţii internaţi cu IC acută diferă de pacienţii cu IC cronică ambulatorie în ceea ce priveşte prognosticul şi managementul precoce.43 Pacienţii cu BC care dezvoltă IC acută fac acest lucru fie cu SCA, fie cu o prezentare non-SCA. Deşi majoritatea acestor pacienţi nu au SCA, există o suprapunere considerabilă în aceste două prezentări în ceea ce priveşte caracteristicile clinice (Tabelul 23-2, A) şi potenţialele terapii (Tabelul 23-2, B). Cu toate acestea, abordarea pacientului cu SCA a devenit mai standardizată în ghidurile de practică clinică, comparativ cu pacientul cu IC acută cu o prezentare non-SCA. Leziunea miocardică este frecventă la ambele, dar la pacienţii cu SCA este de obicei cauza principală a IC, în timp ce la pacienţii fără SCA leziunea miocardică poate fi rezultatul agravării IC. La acesti din urma pacienti, nivelurile de troponina cardiaca sunt frecvent crescute la pacientii cu IC acuta, reprezentand leziuni miocardice. Aceste valori de obicei nu ating valorile de prag stabilite pentru SCA, dar sunt în continuare asociate cu rezultate mai proaste.44-49

Leziunea miocardică de nivel scăzut la pacienţii cu IC acută şi BC subiacentă poate fi rezultatul unor anomalii hemodinamice şi neurohormonale marcate care sunt frecvent prezente în IC acută, dar mai puţin probabil să fie prezente în IC cronică ambulatorie. În IC acută, o presiune diastolică ridicată a VS poate duce la ischemie subendocardică. Activarea neurohormală excesivă poate exacerba ischemia prin creşterea contractilităţii cardiace şi reducerea perfuziei coronariene din cauza disfuncţiei endoteliale. În plus, pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută şi CAD au adesea un miocard în hibernare sau uluit.50 Împreună, toţi aceşti factori pot duce la leziuni miocardice.52

Pacienţii cu insuficienţă arterială acută şi tensiune arterială scăzută au o mortalitate mult mai mare în comparaţie cu pacienţii care sunt normotensivi sau hipertensivi la momentul internării.51 and 52. Tensiunea arterială sistemică scăzută combinată cu presiunea diastolică VS crescută reduce perfuzia coronariană, iar în acest cadru, autoreglarea dintre presiunea de perfuzie a arterei coronare şi la pacienţii cu tonu coronarian vasoactiv sau obstructiv poate fi afectată. Acest lucru poate contribui la leziuni miocardice (după cum se reflectă prin creşterea enzimelor cardiace) şi la rezultate mai proaste. Acest lucru poate ajuta la explicarea de ce pacienţii cu IC acută şi CAD subiacentă au un rezultat mai rău decât cei fără BC şi au rezultate îmbunătăţite dacă au antecedente de revascularizare miocardică.48-53.

Sindroame coronariene acute

Aproximativ 10% până la 20% dintre pacienţii cu SCA au IC acută concomitentă şi aproximativ 10% dintre pacienţii cu SCA dezvoltă IC în spital.54-59 În EuroHeart Survey II pe IC, 42% din toate cazurile de IC de novo au fost cauzate de SCA. Pacienţii cu SCA cu IC, dar fără supradenivelare a segmentului ST au şi o creştere semnificativă a enzimei cardiace, dar un grad mai mic de leziune.47 Riscul pe termen scurt de rezultate adverse la pacienţii cu SCA cu IC este direct proporţional cu nivelul de creştere a troponinei.61 Majoritatea acestor pacienţi nu au antecedente de IC sau LVSD.54-56.

Pacienţii cu SCA complicat de IC au rate ale mortalităţii pe termen scurt şi lung crescute în comparaţie cu pacienţii cu SCA fără IC.54-56-61-69 Pacienţii cu SCA care dezvoltă IC după prezentarea iniţială au rate de mortalitate şi mai mari.55,59 Prognosticul SCA complicat de IC este direct legat de pacienţii cu SCA din clasa Killip,595 şi clasa I57,59, Comp. SCA din clasa II sau III Killip IC au de patru ori mai multe şanse de a muri în spital.56,59 Riscul creşte de până la zece ori pentru pacienţii cu şoc cardiogen (clasa IV Killip). Dintre pacienţii cu SCA care se recuperează după IC tranzitorie, majoritatea dezvoltă IC recurentă.6

FIZIOLOGIA INSUFICIENȚEI CARDIACĂ CRONICE LA PACIENȚI CU CAD ŞI FRACTȚIE DE EJECȚIE REDUSĂ

IC în cadrul CAD este o afecţiune eterogenă cu mai mulţi factori posibili care contribuie la manifestările clinice ale IC şi LVSD şi/sau disfuncţie diastolică. În primul rând, sechelele MI, cu pierderea miocitelor funcţionale, dezvoltarea fibrozei miocardice şi remodelarea ulterioară a VS, au ca rezultat dilatarea camerei şi activarea neurohormonală care duc la

deteriorarea progresivă a miocardului viabil rămas. terapie cu inhibitori (ACE), agenţi de blocare ^ şi revascularizare miocardică.71-74 În al doilea rând, majoritatea pacienţilor care supravieţuiesc IM au semnificativ

S-a demonstrat că boala coronariană este prezentă la aproape 65% dintre pacienţi.

**TABELUL 23—2A Caracteristicile pacienţilor cu AHFS şi CAD**

**Versus Pacienţii cu SCA complicat de IC**

**ACS complicat**

sau respitalizare

*De obicei la nivel scăzut altitudine.

^În perioada de spitalizare index.

*SCA, Sindrom coronarian acut; AHFS, sindrom de insuficienţă cardiacă acută; BNP, peptidă natriuretică de tip B; CAD, boala coronariană; IC, insuficienta cardiaca'*

CH 23

boala aterosclerotică în arterele coronare, altele decât artera asociată infarctului.75 Astfel, suprapus ventriculului stâng cu miocard lezat ireversibil, există adesea un grad considerabil de miocard periclitat deservit de o arteră coronară stenotică fie în zona de infarct, fie îndepărtată de ţesutul infarct. Acest lucru poate duce la ischemie/hibernare miocardică, contribuind la disfuncţia VS şi riscul de infarct miocardic recurent care să producă o deteriorare suplimentară a funcţiei VS sau SCD. În cele din urmă, disfuncţia endotelială, o trăsătură caracteristică a CAD aterosclerotică, poate contribui, de asemenea, în mod important şi independent la progresia disfuncţiei VS (Figura 23-2).76

Remodelare ventriculară stângă (vezi şi capitolul 15)

Potrivit lui St. John Sutton şi Sharpe, remodelarea VS este procesul prin care dimensiunea, forma şi funcţia ventriculului stâng sunt modificate ca răspuns la leziuni sau supraîncărcări acute şi cronice, un proces care este reglat de factori mecanici, neurohormonali şi genetici (Figura 23-3).70

*Dacă există miocard în pericol (ischemie sau viabilitate).

(Din Flaherty JD, Bax JJ, De Luca L, et al. Sindroame de insuficienţă cardiacă acută la pacienţii cu boală coronariană: evaluare şi tratament precoce. J Am Coll Cardiol 2009;53:254-263.)

*ACE-I, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; LVSD, disfuncţie sistolică a ventriculului stâng.*

pierderea celulelor miocardice după infarct miocardic acut are ca rezultat o creştere bruscă a condiţiilor de încărcare care induce un model unic de remodelare care implică zona de infarct, zona de margine a infarctului şi miocardul îndepărtat neinfarct.70 Necroza miocitelor iniţiază un proces de modificări reparatorii, care

constau în dilatare, hipertrofie şi formare de cicatrice de colagen. Acest proces continuă de obicei în faza cronică până când inima, întărită de cicatricile de colagen, compensează forţele de dilatare. Alţi factori pot influenţa acest proces, inclusiv localizarea şi transmuralitatea infarctului, amploarea asomării miocardice dincolo de infarctul iniţial, permeabilitatea arterei legate de infarct şi factorii trofici locali.70 Trei componente participă la acest proces: miocitele, matricea extracelulară şi microcirculaţia. Remodelarea postinfarct a fost împărţită în mod arbitrar într-o fază precoce (în decurs de 72 de ore) şi o fază târzie (dincolo de 72 de ore). La pacienţii cu IM transmural, faza precoce implică extinderea infarctului, cu subţiere şi bombare care poate duce la ruptură ventriculară, anevrism, insuficienţă mitrală şi tahiaritmii ventriculare. Remodelarea tardivă implică ventriculul stâng la nivel global şi este asociată morfologic cu dilatarea, hipertrofia şi hipertrofia miocitelor (vezi Figura 23-3).70 Toate aceste procese pot contribui la

deteriorarea funcţiei contractile. În rezumat, remodelarea VS constă în subţierea şi dilatarea ventriculară în zona de infarct, hipertrofia miocitelor în zonele non-infarctate, fibroză şi activarea neurohormonilor. Aceste procese au un impact asupra biologiei componentelor miocitelor cardiace şi non-miocitelor ale miocardului şi contribuie independent la progresia IC.77

Ischemia miocardică

În condiţii bazale, episoadele de ischemie miocardică reversibilă cauzate de o stenoză severă a arterei coronare suprapuse ventriculului stâng cu funcţie sistolica deprimată pot produce agravarea tranzitorie a funcţiei VS. Acest lucru exacerbează dispneea la efort şi oboseală. La mulţi pacienţi, aceste simptome de IC, stimulate de efort, reprezintă un echivalent anginos care poate apărea în absenţa durerii toracice.

Disfuncţia tranzitorie a VS poate agrava simptomele în timpul stresului sau ischemiei spontane la pacienţii cu BC şi IC. Ischemia poate produce, de asemenea, o creştere rapidă şi masivă a concentraţiei tuturor celor trei catecolamine endogene (norepinefrină, epinefrină, dopamină) în lichidul interstiţial miocardic, care este mediată de inhibarea mecanismelor de recaptare neuronală.78 Concentraţia mare de catecolamine miocardice poate avea un efect dăunător asupra miocitelor cardiace.

Ischemia poate duce, de asemenea, la apoptoza miocitelor, care poate duce la progresia disfuncţiei VS fără un eveniment ischemic clar.82 Această situaţie indică, de asemenea, că ischemia dintr-o stenoză cronică poate produce o pierdere substanţială a miocitelor în absenţa necrozei sau fibrozei semnificative. Ischemia poate provoca, de asemenea, o creştere a producţiei de endotelină care poate avea un efect negativ asupra funcţiei VS.83 Intervenţiile medicale şi chirurgicale agresive menite să amelioreze ischemia par să aibă un impact substanţial asupra limitării apoptozei.

Hibernare/Uimire (vezi şi capitolul 36)

Episoadele de ischemie miocardică tranzitorie pot determina LVSD prelungită care persistă după ce insulta ischemică în sine s-a rezolvat. Acest proces este denumit asomare, care este similar cu asomarea miocardică mai severă şi prelungită care rezultă din ocluzia coronariană şi reperfuzie (Figura 23-4, A).84 Episoadele recurente de ischemie miocardică care produc asomarea miocardică repetitivă pot contribui la disfuncţia generală a VS şi simptomele IC.

Un alt mecanism important pentru disfuncţia sistolică cu efecte aditive asupra performanţei VS este hibernarea miocardică. Odată considerat un proces în care contracţia miocardică este reglată în jos ca răspuns la reducerea cronică a aportului de sânge miocardic85-87, dovezile actuale susţin ipoteza că disfuncţia contractilă persistentă la pacienţii cu CAD cronică reprezintă un proces de dezasamblare programată a elementelor contractile în urma episoadelor repetate de ischemie reversibilă (Figura 283-492, mai degrabă mecanism

„aprotector"). hibernarea reprezintă un proces dezavantajos care, lăsat necorectat, poate duce la apoptoză şi pierderea miocitelor, fibroză de înlocuire, modificări graduale şi reciproce ale densităţii receptorilor a- şi p-adrenergici, LVSD progresivă şi riscul de aritmii ventriculare (Figura 23-5). Acest proces poate afecta un număr substanţial de pacienţi cu IC. Dintre pacienţii cu IC, CAD şi LVSD, aproximativ 50% au dovezi de miocard viabil, dar disfuncţional.93-95

Diagnostic

Hibernarea miocardului trebuie suspectată la toţi pacienţii cu CAD şi disfuncţie cronică VS de orice grad, regional şi global.95 Până la 50% dintre pacienţii cu CAD şi disfuncţie cronică VS au zone semnificative de miocard disfuncţional, dar viabil. integritatea membranei în regiunea miocardului disfuncţional.74-97-100 Perfuzia intactă, integritatea membranei celulare şi mitocondriile intacte pot fi evaluate cu tomografie cu emisie de foton unic folosind urme marcate cu taliu-201 şi/sau tehneţiu-99m. Metabolismul conservat al glucozei poate fi

evaluat prin tomografie cu emisie de pozitroni folosind F18-fluoro-deoxiglucoză. Rezerva contractila poate fi demascata prin perfuzia de dobutamina in doze mici in timpul ecocardiografiei. Utilizarea acestor tehnici a fost asociată cu o supravieţuire îmbunătăţită la pacienţii cu IC cronică şi viabilitate semnificativă care au suferit revascularizare miocardică.97-101.

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă este, de asemenea, o tehnică consacrată pentru evaluarea viabilităţii miocardice şi a potenţialului de recuperare a funcţiei VS.102-104 RMN-ul cu cine de repaus poate fi utilizat pentru a evalua grosimea peretelui telediastolic al VS. O grosime a peretelui diastolic mai mică de 5 până la 6 mm este un marker al IM transmural şi exclude practic prezenţa miocardului viabil. În miocardul disfuncţional cu grosimea peretelui diastolic păstrat (6 mm), detectarea rezervei contractile în timpul perfuziei cu dobutamină în doze mici confirmă prezenţa miocardului viabil. Agenţii de contrast pe bază de gadoliniu au fost

folosit pentru a detecta miocardul neviabil deoarece aceşti agenţi se acumulează selectiv în zonele de ţesut cicatricial.102-103 Trebuie remarcat faptul că această tehnică este extrem de sensibilă la detectarea ţesutului cicatricial (cu rezoluţie spaţială foarte mare), dar absenţa ţesutului cicatricial nu permite discriminarea între ţesutul normal şi miocardul hibernat sau uluit.

Implicaţii clinice

Prezenţa miocardului viabil, dar disfuncţional poate fi utilizată pentru a prezice un răspuns favorabil la revascularizarea miocardică şi terapia farmacologică.101-105-100 Restabilirea fluxului sanguin cu revascularizare sau tratamentul cu agenţi care îmbunătăţesc funcţia endotelială şi fluxul sanguin, cum ar fi statine şi p-blocante, pot îmbunătăţi zona de contractilitate, cum ar fi agenţii de hibernare, în contrast, 1081. dobutamina şi milrinona, în special la doze mari, pot precipita necroza miocardică şi sunt asociate cu rezultate mai

proaste pe termen lung la pacienţii cu CAD şi IC.109-112 Hibernarea miocardului este asociată cu modificări globale ale volumului şi formei VS, nu doar afectarea segmentelor subperfuzate.

Disfuncţie endotelială (vezi capitolul 17)

Datele disponibile sugerează că endoteliul coronarian joacă un rol important nu numai în controlul fluxului sanguin şi al permeabilităţii vasculare, ci şi în modularea fiziologică a structurii şi funcţiei miocardice.114 Astfel, disfuncţia endotelială, o componentă inerentă a fiziopatologiei CAD aterosclerotice, poate afecta direct funcţia ventriculară.

Potrivit lui Bell şi asociaţii,110 endoteliul coronarian are numeroase roluri fiziologice, inclusiv:

Reglarea tonusului vascular prin eliberarea de mediatori cum ar fi oxidul nitric (NO), prostaciclina şi endotelina

Menţinerea unei bariere permeabile pentru a asigura schimbul şi transportul activ al substanţelor în peretele arterei

Sinteza şi secreţia de citokine şi factori de creştere

Alterări ale lipoproteinelor în peretele arterial

Asigurarea unei suprafeţe nontrombogene şi a unei suprafeţe de neaderenţă pentru leucocite

Menţinerea proteoglicanilor de colagen din membrana bazală117

Vasodilatatoare endoteliale

Eliberarea endotelială de NO relaxează celulele musculare netede vasculare în asociere cu activarea guanil-ciclazei şi niveluri crescute de glucoză monofosfat ciclic. NO este cel mai puternic vasodilatator endogen şi este responsabil pentru menţinerea tonusului vasovascular. NO inhibă, de asemenea, proliferarea şi migrarea celulelor musculare netede, aderenţa leucocitelor şi agregarea trombocitelor.118,119.

Vasoconstrictoare endoteliale

Principalele substanţe vasoconstrictoare derivate din endotelină includ angiotensina-II şi endotelina. Angiotensina-II este un vasoconstrictor puternic care exercită, de asemenea, o varietate de efecte asupra structurii şi funcţiei vasculare.120 Studiile asupra angiotensinei II indică implicarea sistemului renină-angiotensină în

multe aspecte ale homeostaziei vasculare. Angiotensina II măreşte producţia de inhibitor al activatorului de plasminogen de tip 1, principalul inhibitor endogen al activatorului de plasminogen tisular şi promovează creşterea vasculară, pe lângă stimularea producţiei de alţi factori de creştere.121 Angiotensina II îmbunătăţeşte, de asemenea, agregarea trombocitelor, sensibilizează trombocitele la efectele directe ale agoniştilor plachetari. vasoconstrictor endogen puternic identificat şi promovează proliferarea celulelor musculare netede şi secreţia matricei extracelulare, care contribuie la formarea plăcii aterosclerotice.123

Funcţia endotelială dezordonată la pacienţii cu CAD stimulează vasoconstricţia, migrarea şi proliferarea muşchilor netezi, depunerea crescută de lipide în peretele vasului şi, posibil, tromboza coronariană. Acest lucru promovează ischemia miocardică, care poate contribui în continuare direct sau indirect la progresia disfuncţiei VS.115-124-120 Eliberarea endotelinei este crescută şi în cazul miocardului insuficienţi.127 Angiotensina II contribuie la eliberarea endotelinei şi degradarea excesivă a oxidului nitric.125. miocardului şi endoteliul coronarian care potenţează progresia atât a CAD, cât şi a disfuncţiei VS.

Proprietăţile endoteliului normal servesc la relaxarea tonusului vascular şi la inhibarea creşterii muşchilor netezi, agregarea trombocitelor şi aderenţa leucocitelor. Multe medicamente care reduc mortalitatea şi reinfarctul la pacienţii cu CAD au potenţialul de a îmbunătăţi funcţia endotelială, inclusiv agenţi de scădere a lipidelor, inhibitori ai ECA, p-blocante neselective şi aspirina. ischemie.132-138 O îmbunătăţire a perfuziei tisulare este un obiectiv important la pacienţii cu IC atât în ceea ce priveşte circulaţia periferică cât şi cea coronariană.

În rezumat, disfuncţia endotelială poate reduce şi mai mult fluxul sanguin, poate promova progresia aterosclerozei coronariene şi poate avea efecte negative directe asupra celulelor miocardice şi a interstiţiului.139,140.

Manifestări clinice

**Reinfarct. Pacienţii cu IC şi BC prezintă un risc crescut de reinfarct. O analiză a studiului SOLVD a constatat că pacienţii care au prezentat infarct miocardic au avut o rată de aproximativ două ori mai mare de spitalizare pentru IC şi o creştere de aproximativ de patru ori a decesului în comparaţie cu pacienţii care nu au prezentat infarct miocardic141. infarctul sau reinfarctul este relativ scăzut, cu o rată a infarctului miocardic letal de 3%.143 Cu toate acestea, într-un studiu, mai mult de jumătate dintre pacienţii cu IC şi BC care au murit subit au avut dovezi de autopsie ale unui eveniment ischemic acut (de exemplu, cheag coronarian, infarct recent),40 sugerând că numărul de pacienţi cu ruptură a plăcii nu este luat în considerare în studiile clinice.**

**Moarte subită cardiacă. Riscul de MSC după IM a scăzut semnificativ în ultimii ani.144 Cu toate acestea, apariţia IC post-IM este asociată cu un risc semnificativ crescut de MSC.144 În mai multe studii clinice cu IC, MSC a reprezentat 20% până la 00% din**

**decese, în funcţie de severitatea IC XL. (MERIT-HF), 04% dintre pacienţii din clasa II NYHA care au decedat ulterior aveau MSC, comparativ cu 59% dintre pacienţii din clasa III şi 33% dintre pacienţii din clasa IV.140 Mai mulţi factori au fost implicaţi în rata mare de MSC la pacienţii cu IC. Acestea includ ischemia subendocardică, hipertrofia ventriculară, întinderea miocitelor, un tonus simpatic ridicat, răspuns anormal al baroreceptorilor.**

scăderea pragului pentru o aritmie malignă, depleţie de potasiu şi magneziu şi embolii de artere coronare din trombi atriali sau VS.145 Cu toate acestea, CAD contribuie probabil direct la MSC.145 Pacienţii cu BC şi IC sistolice au inimi dilatate, regiuni mari de cicatrice miocardică şi epinocardie coronariană steardă obstructivă. CAD şi consecinţele sale structurale majore (de exemplu, ruperea plăcii, tromboza şi infarctul) constituie cea mai comună bază structurală a SCD 147,148.

Uretsky şi colab. au raportat importanţa relativă a unui eveniment coronarian acut ca declanşator al MSC la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au fost studiaţi în studiul ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), care a inclus 3104 pacienţi cu insuficienţă cardiacă sistolică moderată până la severă40. O autopsie a fost efectuată la doar 188 de pacienţi, iar datele post-mortem au fost disponibile la doar 171 de pacienţi (12,4% din totalul pacienţilor decedaţi). Pacienţii care au murit în acest studiu au fost mai în vârstă şi au avut atât mai multe simptome, cât şi o prevalenţă mai mare a CAD decât pacienţii supravieţuitori. Pacienţii care au murit şi nu au fost supuşi autopsiei au fost similari cu cei care au murit şi au fost supuşi autopsiei. Rezultatele coronariene acute au fost observate la 54% dintre pacienţii cu BC semnificativ care au murit brusc (Figura 23-0). Studiul ATLAS a fost primul care a demonstrat că evenimentele coronariene recente sunt frecvent nerecunoscute la pacienţii cu simptome de IC moderate până la avansate care mor brusc, în special la pacienţii cu CAD.

Alte studii au documentat o frecvenţă mare a rupturii plăcii sau a trombozei coronariene la pacienţii cu BC care au suferit MSC.147,149 Cu toate acestea, trebuie remarcat că aceste studii au raportat o incidenţă mult mai mare a rupturii plăcii, variind de la 57% la 81%, decât studiul de autopsie ATLAS40,147,149. 21% până la 41%, ceea ce a fost similar cu studiul ATLAS.40 Deoarece rezultatele autopsiei raportate în ATLAS s-au bazat pe examinări clinice de rutină, este puţin probabil ca examinările să implice gradul de detaliu necesar pentru a observa ruperea plăcii şi trombi mici. Prin urmare, este posibil ca rata evenimentelor coronariene acute să fi fost chiar mai mare decât cea raportată. Acest studiu subliniază importanţa strategiilor de prevenire şi tratare a evenimentelor coronariene acute pentru a preveni cu succes MSC la pacienţii cu IC. De exemplu, în studiul ATLAS, două treimi dintre pacienţi aveau CAD, dar doar 40% din acest grup lua aspirina.40

**362 Dintre pacienţii cu IC care primesc un ICD pentru prevenirea primară a MSC, cei care primesc şocuri au un risc I de deces pe termen scurt semnificativ crescut în comparaţie cu cei care nu primesc şocuri. Acest risc poate fi mult mai mare la pacienţii cu CAD.150-151 O analiză recentă a studiului Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) CH 23 a dezvăluit că pacienţii cu IC din cauza BC care au**

**primit un şoc ICD adecvat au avut un risc de mortalitate de trei ori mai mare comparativ cu pacienţii cu IC şi o cauză nonischemică care au primit un şoc ICD adecvat. Acest lucru sugerează că printre pacienţii cu IC, cei cu CAD pot dezvolta modificări fundamentale în substratul aritmic de bază care îi predispune la MSC.**

BOALA CORONARĂ ŞI INSUFICIENŢA CARDIACA DIASTOLĂ

Marea majoritate a studiilor IC efectuate în ultimii 30 de ani au studiat pacienţii cu LVSD. Cu toate acestea, IC cu funcţie sistolică relativ conservată este prezentă la aproximativ jumătate din toţi pacienţii spitalizaţi cu IC.152-159 Dintre pacienţii cu IC şi funcţie sistolica păstrată, aproximativ 60% au documentat CAD.156 În ultimele două decenii, proporţia relativă a pacienţilor cu IC şi funcţie sistolica păstrată a crescut constant faţă de cei cu IC şi păstrat 153. funcţia sistolică tind să fie mai veche decât cei cu IC şi LVSD. Astfel, creşterea relativă a acestei categorii de IC reflectă îmbătrânirea populaţiei. Această creştere a corespuns, de asemenea, cu rate crescute de CAD, hipertensiune arterială, diabet şi fibrilaţie atrială la această populaţie. În rândul pacienţilor spitalizaţi cu IC, riscul de deces precoce şi pe termen lung este similar pentru pacienţii cu funcţie sistolica conservată şi LVSD.

Când funcţia sistolică este păstrată, se presupune că majoritatea acestor pacienţi prezintă semne şi simptome de IC pe baza funcţiei diastolice anormale ale VS.162 O varietate de factori predispun la anomalii în comportamentul funcţional diastolic al ventriculului stâng şi duc la creşterea presiunii de umplere, debitul anterior afectat sau ambele, în ciuda faptului că funcţia sistolica este normală. Congestia pulmonară poate fi cauzată de episoade reversibile de ischemie, care afectează relaxarea VS şi afectează presiunea de umplere a VS.164

Prognosticul la pacienţii cu IC şi funcţie sistolică păstrată în prezenţa BC poate fi direct legat de sarcina angiografică a BC. O'Connor şi colab. au demonstrat că pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolică conservată au o supravieţuire mai proastă la 5 ani dacă au CAD principal sau cu 3 vase rămase faţă de cei cu CAD cu 1 până la 2 vase.42 În mod similar, conform registrului Studiului de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS), rata de supravieţuire la 6 ani a pacienţilor cu IC nu a fost normală şi rata de supravieţuire de 6 ani a pacienţilor cu IC nu a fost normală92. CAD, 83% la pacienţii cu CAD cu 1 sau 2 vase şi 68% la pacienţii cu boală a 3 vase.165

Este nevoie de reevaluare dacă funcţia sistolica este cu adevărat normală în momentul în care simptomele IC sunt prezente la pacienţii diagnosticaţi cu IC şi funcţie sistolica „normală". Majoritatea studiilor asupra acestui sindrom nu au raportat momentul evaluării care demonstrează funcţia sistolica normală în raport cu episoadele de IC în sine.166 În alte studii, evaluarea a fost efectuată la câteva zile până la săptămâni după episod.167 Ischemia tranzitorie poate provoca disfuncţie sistolică regională, care la mulţi pacienţi a fost suficient de severă şi de extinsă pentru a determina o reducere globală scurtă dar profundă a funcţiei LV167. modificări ale funcţiei sistolice regionale şi globale stau la baza ventriculografiei cu radionuclizi de efort şi ecocardiografiei la efort ca teste de diagnostic pentru ischemia miocardică datorată CAD. Este posibil ca mulţi pacienţi cu funcţie sistolică aparent normală

şi IC cauzată de CAD să nu aibă disfuncţie diastolică izolată, ci în schimb să aibă disfuncţie sistolică şi diastolică tranzitorie în momentul în care ischemia miocardică induce simptome de IC.

DIABETUL, INSUFICIENȚA CARDIACA ŞI CAD (vezi şi Capitolul 24)

În ceea ce priveşte riscul cardiovascular, un diagnostic de diabet zaharat este comparabil cu un diagnostic de CAD.168,169 Prevalenţa CAD documentată la pacienţii diabetici s-a dovedit a fi de până la 55%, comparativ cu 2% până la 4% pentru populaţia generală. diabet: 23% în studiul CONSENSUS, 25% în SOLVD, 20% în V-HeFT, 20% în ATLAS, 27% în RESOLVD, 42% în registrul OPTIMIZE-HF şi 44% în registrul ADHERE.9,11,40,171. HF.175-177 În Framingham Heart Study, riscul relativ de a dezvolta IC la pacienţii diabetici a fost de 3,8 pentru bărbaţi şi, respectiv, 5,5 pentru femei, în comparaţie cu pacienţii non-diabetici.177 Riscul de a dezvolta IC la pacienţii diabetici a fost direct legat de controlul glicemic. nivelul hemoglobinei, riscul de IC a crescut cu 12%.179

Prezenţa diabetului la pacienţii cu IC este asociată cu rate de mortalitate substanţial mai mari.180-189 Mai multe studii sugerează că riscul crescut la pacienţii diabetici cu IC comparativ cu pacienţii nediabetici cu IC este limitat la indivizii cu BC concomitent. rezistenţa, dislipidemia, inflamaţia şi tromboza, contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale, a disfuncţiei celulelor endoteliale, a aterogenezei accelerate şi a trombozei coronariene. remodelare.190.192-194

Diabetul contribuie direct la IC la pacienţii cu IC, disfuncţie diastolică sau ambele.195,196. Mortalitatea crescută la pacienţii cu IC în prezenţa diabetului a fost observată la pacienţii fie cu SBVI, fie cu funcţie sistolică menţinută.182 Disfuncţia ventriculară la pacienţii cu IC şi diabet a fost denumită „complexul diabetic" şi rezultatul interactiv al cardiomiopatiei simpatice. sistemul nervos şi sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), niveluri crescute de citokine în circulaţie, modificări ale variabilităţii ritmului cardiac şi creşterea stresului oxidativ.197 Hiperglicemia cronică duce la glicarea colagenului şi la niveluri serice crescute ale produselor finale de glicaţie avansată, ceea ce are ca rezultat creşterea rigidităţii miocardice. atrofie, fibroză interstiţială, creşterea materialului pozitiv al acidului periodic Schiff (PAS), microangiopatie intramiocardică şi epuizarea catecolaminelor miocardice.199 La pacienţii diabetici cu IC şi LVSD predomină fibroza miocardică şi depunerea produselor finale de glicaţie avansată, în timp ce la cei cu IC şi funcţie conservată, tensiunea cardiacă crescută este mai importantă.

Opţiuni terapeutice

Recunoaşterea faptului că progresia CAD poate contribui în mod important la progresia IC, la cel puţin un subgrup de pacienţi, schimbă atenţia de la managementul medical conceput exclusiv

pentru a reduce activarea neurohormonală şi a atenua simptomele congestive la o strategie concepută pentru a folosi măsuri agresive de prevenire secundară. Aceste eforturi de a încetini progresia CAD includ atenţia pentru reducerea riscului de evenimente coronariene

acute prin stabilizarea plăcii, reducerea ischemiei şi îmbunătăţirea funcţiei endoteliale. Este de remarcat faptul că clasele de medicamente care au demonstrat în mod concludent că îmbunătățesc supraviețuirea la inhibitorii HF-ACE, blocanţii receptorilor de angiotensină (BRA), p-blocantele şi antagoniştii aldosteronului se adresează acelor factori. Efectele benefice ale acestor medicamente pot fi legate atât de efectele lor de protecţie vasculară cât şi de efectele lor de blocare neurohormonală. Pacienţii spitalizaţi cu IC sunt adesea subtrataţi pentru CAD. De exemplu, pacienţii cu SCA cu IC acută sunt mai puţin susceptibili de a primi agenţi antiplachetari, p-blocante, inhibitori ECA sau statine decât pacienţii cu SCA fără IC.42-45-40-51-158 În plus faţă de terapia farmacologică, revascularizarea miocardică, terapia chirurgicală şi terapia cu dispozitive cardiace pot juca un rol important în tratamentul CAD în tratamentul IC în tratamentul CAD.

Managementul Imediat al Pacientului Spitalizat

Managementul imediat al IC acută are loc de obicei în departamentul de urgenţă.200 Există o suprapunere considerabilă în prezentarea şi managementul pacienţilor cu IC acută cu CAD şi SCA versus BC şi non-SCA (Tabelele 23-2, A şi 23-2, B). La pacienţii cu CAD subiacentă care nu sunt hipotensivi, nitraţii pot asigura o reducere rapidă a ischemiei miocardice şi pot îmbunătăţi perfuzia coronariană. La pacienţii cu edem pulmonar sever, combinaţia de nitraţi în doze mari şi diuretice în doze mici (faţă de nitraţi în doze mici şi diuretice în doze mari) a condus la scăderea semnificativă a ratelor de ventilaţie mecanică şi MI.201 A fost propus un regim pentru IC acută constând în doze mai mici de diuretice ca metodă de conservare a funcţiei renale. Într-un registru mare de IC acută, utilizarea nitroglicerinei sau a nesiritidei intravenoase a fost asociată cu o mortalitate în spital mai scăzută în comparaţie cu tratamentul cu dobutamina sau milrinonă.202 Cu toate acestea, în comparaţie cu nesiritida intravenoasă la pacienţii cu IC acută, dintre care mai mult de 00% aveau boala coronariană documentată, administrarea intravenoasă a nitroglicerinei a fost asociată cu o tendinţă de deteriorare mai mică a mortalităţii renale. 30 de zile.203-204

Inotropii pot fi deosebit de nocivi atunci când sunt utilizaţi la pacienţii cu IC cu CAD. Experimental, utilizarea dobutaminei într-un model de IC cu miocard hibernant a condus la creşterea necrozei miocardice.205 Pacienţii spitalizaţi cu IC cu creşterea troponinei au o mortalitate în spital semnificativ mai mare atunci când sunt utilizaţi inotropi. Inhibitorul fosfodiesterazei milrinona la pacienţii cu CAD a fost asociat cu o mortalitate crescută după externare comparativ cu un placebo.111 În general, o scădere a perfuziei coronariene ca urmare a scăderii tensiunii arteriale şi/sau a creşterii frecvenţei cardiace rezultată din inotropii cu proprietăţi vasodilatatoare sau inotropii utilizaţi în asociere cu vasodilatatorii, poate fi deosebit de afectat la pacienţii cu CAD.

Terapii pe termen lung pentru pacientul cu insuficienţă cardiacă cu CAD

**Modulatori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron. RAAS reglează echilibrul de sodiu, volumul fluidului şi tensiunea arterială, ceea ce are un impact profund asupra IC şi CAD (vezi şi capitolul 45).207 Utilizarea inhibitorilor ECA sau ARA este puternic indicată la pacienţii cu IC cu LVSD şi este, de asemenea, indicată pentru**

**prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare la toţi pacienţii cu CAD208-210.**

Disfuncţia endotelială joacă un rol fundamental în multe forme de boli cardiovasculare şi este calea finală comună prin care majoritatea factorilor de risc cardiovascular contribuie la inflamaţie şi ateroscleroză. Angiotensina II este un vasoconstrictor puternic şi, de asemenea, stimulează celulele musculare netede (hiperplazie), proliferarea fibroblastelor, depunerea de colagen, inflamaţia şi tromboza. Toate aceste dezadaptari pot fi atenuate prin utilizarea inhibitorilor ECA sau ARB.129'207'211 În studiile SOLVD şi SAVE, inhibitorii ECA enalapril şi captopril nu numai că au redus mortalitatea globală la pacienţii cu CAD, dar au redus şi rata IM nefatal şi angina instabilă141, în scăderea trimialului SAVE cu 25%12. captoprilul a apărut în ciuda criteriilor de selecţie, care exclueau pacienţii cu ischemie reziduală care erau consideraţi cu risc mare de reinfarct.212 Reducerea evenimentelor ischemice acute nu ar fi fost anticipată doar pe baza efectelor hemodinamice sau neurohormonale ale inhibitorilor ECA. Mai mult, în studiul SOLVD, reducerea anginei instabile şi a IM cu enalapril nu a fost evidentă decât la mai mult de 0 luni de la randomizare.141 Acest lucru sugerează că efectele benefice ale enalaprilului asupra evenimentelor ischemice nu s-au datorat unui efect imediat legat de o reducere primară sau secundară a postsarcinii VS.

Adăugarea eplerenonei, un antagonist al aldosteronului, la terapia medicală optimă la pacienţii cu SCA cu IC acută şi LVSD a redus semnificativ decesul şi rehospitalizarea în studiul Eplerenone Post-Acute Myocardial Myocardial Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) (Figura 23-7).104. a fibrozei miocardice.213 Recent, la armamentarul de inhibare a RAAS au fost adăugaţi inhibitori direcţi ai reninei. Aceşti agenţi suprimă eficient nivelurile de angiotensină II şi aldosteron fără creşterea de rebound a activităţii reninei plasmatice observată cu inhibitorii ECA şi terapia ARB.214 Aliskirenul, primul inhibitor al reninei direct disponibil comercial pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, este investigat pentru utilizare la pacienţii cu IC şi LVSD în cadrul Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcom (ASTRONAUT).

**P-blocante. p-blocantele sunt eficiente pentru reducerea decesului şi reinterne la pacienţii cu IC şi BC.98 Continuarea sau iniţierea înainte de externare a p-blocantelor la pacienţii spitalizaţi cu IC este asociată cu o aderenţă îmbunătăţită la medicaţie şi un avantaj de supravieţuire timpurie (vezi şi capitolul 40). decât cei fără viabilitate.90.113**

Îmbunătăţirea supravieţuirii cu p-blocante în studiile MERIT- HF şi CIBIS II a fost mai pronunţată la pacienţii cu IC şi BC documentate decât la pacienţii cu o cauză presupusă non-ischemică. în Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial.18,19 Aceste efecte diferenţiale au fost minore, deoarece reducerea mortalităţii în fiecare dintre aceste patru studii a fost mai mică de 30% şi a existat o diferenţă nesemnificativă în beneficiul mortalităţii între pacienţii ischemici şi nonischemici. succinatul de metoprolol decât la pacienţii nediabetici cu insuficienţă cardiacă, în timp ce carvedilolul a arătat reduceri similare la pacienţii diabetici şi nondiabetici atât în studiile americane cu carvedilol, cât şi în COPERNICUS. Beneficiul carvedilolului la pacienţii cu CAD

a fost confirmat ulterior la pacienţii post-IM în studiul CAPRICORN (Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunc- tion).220 În 1959 pacienţii cu o fracţie de ejecţie VS de 40% sau mai puţin (cu sau fără simptome de IC) carvedilol, în plus faţă de inhibarea mortalităţii, reduce terapia anti-plată şi reduce mortalitatea. rata reinfarctului cu 29%; reducerea riscului a fost similară la pacienţii diabetici (Figura 23-8).220 Diferenţele observate cu p-blocantele în rezultatele pe baza prezenţei

CAD la pacienţii cu IC se poate datora diferenţelor legate de cauză în tulburările fiziopatologice ale căii de transducţie a semnalului p-adrenergic.221 Acest lucru se poate referi, de asemenea, la simptomele mai severe ale pacienţilor înrolaţi în COPERNICUS, diferenţele de selectivitate p1 versus neselectivitatea p1 sau alte diferenţe farmacologice între agenţii de blocare a efectului p, cum ar fi blocarea efectului p şi blocarea p1. lipofilitate.222

**Agenţi de scădere a lipidelor. Terapia cu statine este recomandată cu tărie la pacienţii cu CAD.223 Beneficiile statinelor se pot datora stabilizării plăcii şi îmbunătăţirii funcţiei endoteliale. Studiul Colesterol and Recurrent Events (CARE), care a demonstrat efectele benefice ale pravastatinei la pacientii cu o crestere usoara a colesterolului seric dupa IM, a randomizat prospectiv un subgrup de pacienti cu o fractiune de ejectie intre 25% si 40%224; aceşti pacienţi aveau caracteristici similare cu cei intraţi în studiile post-IM cu inhibitori ai ECA, cum ar fi SAVE.142 Pravastatina în mod semnificativ**

scăderea evenimentelor cardiace în acest subgrup. În mod similar, în studiul scandinav de supravieţuire a simvastatinului (4S), simvastatina a scăzut dezvoltarea simptomelor de IC după IM; în rândul pacienţilor care au prezentat IC, simvastatina a scăzut mortalitatea de la 32% la 25%.225 În plus, la pacienţii cu BC sau SCA stabil, utilizarea terapiei cu statine în doze mari este asociată cu un risc scăzut de spitalizare pentru IC comparativ cu terapia cu statine în doze mici.220-227.

La pacienţii neselectaţi cu IC, utilizarea statinelor este asociată cu o mortalitate mai scăzută, inclusiv la vârstnici şi la pacienţii cu funcţie sistolica păstrată.228-230 Cu toate acestea, Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) a arătat că terapia cu rosuvastatină la pacienţii mai în vârstă (00 ani sau mai mari) nu a dus la decesul cu IC şi scăderea bolii cronice la toți cu IC-BC (Figura 23-9, A), deşi a existat o reducere a spitalizărilor pentru IC.231 A existat şi o tendinţă spre mai puţine evenimente coronariene la pacienţii trataţi cu rosuvastatină. În studiul Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvievenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Failure (GISSI-HF), utilizarea rosuvastatinei la pacienţii cu IC cronică (vârsta medie 08 ani, 90% cu LVSD, 40% cauză ischemică) nu a scăzut mortalitatea sau spitalizarea la 4 ani (Figura B223-23). important pentru prevenirea IC şi a evenimentelor ischemice la pacienţii cu BC, dar poate fi incapabil să influenţeze mortalitatea la pacienţii cu IC cronică şi LVSD.

Consumul de peşte şi suplimentele alimentare cu acizi graşi polinesaturaţi (PUFA) n-3, la persoanele cu şi fără CAD stabilită, sunt asociate cu o mortalitate cardiovasculară

redusă.170,233,234 Într-un studiu separat GISSI-HF, utilizarea PUFA n-3 la pacienţii cu IC cronică (vârsta medie 07 ani, este de 90% cu cauze chimice de 50% până la LVSD) Reducerea riscului absolut de 2% a mortalităţii (27% vs. 29% la 4 ani, P = .041) şi o reducere similară a spitalizării cardiovasculare.235 Se suspectează că PUFA n-3 îşi poate exercita efectul benefic prin reducerea evenimentelor aritmice şi nu a evenimentelor ischemice. Deoarece utilizarea terapiei ICD în acest studiu a fost scăzută (7%), impactul acestei terapii asupra pacienţilor cu IC cronică şi LVSD cu indicaţii adecvate pentru terapia ICD este neclar.

**Terapie antiplachetare şi anticoagulare. Utilizarea terapiei antiplachetare (adică, aspirina sau clopidogrel) este puternic indicată în prezenţa CAD pentru prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare.230 Terapia antiplachetă dublă, clopidogrelul adăugat la aspirină, s-a dovedit a fi benefică.**

la pacienţii cu SCA pentru prevenirea evenimentelor ischemice recurente şi a fost asociată cu o reducere cu 18% a IC ulterioară.237 Există dovezi experimentale că aspirina inhibă răspunsul vasodilatator acut arterial şi venos la inhibitorii ECA la pacienţii cu IC cronică.238 Cu toate acestea, nu există dovezi prospective că această potenţială interacţiune este relevantă clinic. Cu toate acestea, poate fi prudent să se limiteze combinaţia de terapie cu aspirină şi inhibitori ai ECA la pacienţii cu IC la cei cu CAD stabilită.

LVSD este asociat independent cu un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic.239 Utilizarea anticoagulării orale este puternic indicată la pacienţii cu IC cu fibrilaţie atrială şi la pacienţii cu tromb VS confirmat sau suspectat. Cu toate acestea, până în prezent, există o lipsă de dovezi că utilizarea anticoagulării orale la pacienţii cu IC fără fibrilaţie atrială are un efect benefic asupra evenimentelor cardiovasculare, inclusiv asupra accidentului vascular cerebral embolic.240-241.

**Revascularizare miocardica. Rolul managementului chirurgical al pacienţilor cu IC cu boală coronariană stabilă nu este cert (vezi şi capitolul 55). Până în prezent, niciun studiu clinic randomizat nu a evaluat rezultatele revascularizării la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică avansată. Cele trei studii clinice randomizate majore care au comparat intervenţia chirurgicală de bypass coronarian cu managementul medical, Studiul cooperativ al Administraţiei Veteranilor, Studiul european de chirurgie coronariană şi Studiul de chirurgie coronariană, toate au exclus pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau LVSD severă. În absenţa datelor din studiile clinice, registrele şi bazele de date au fost utilizate pentru a ghida luarea deciziilor pentru pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. De exemplu, un raport recent din baza de date Duke a comparat intervenţia chirurgicală de bypass coronarian (CABG) versus terapia medicală pe o perioadă de 25 de ani. Terapia medicală a fost utilizată la 1052 de pacienţi şi CABG la 339,72. Supravieţuirea neajustată şi ajustată (modelul de riscuri proporţionale Cox) a favorizat puternic CABG după 30 de zile şi la 10 ani. Această analiză a inclus toate grupurile după extinderea bolii coronariene şi pe diferite subgrupe (Figura 23-10). Supravieţuirea globală ajustată la 1 an, 5 ani şi 10**

**ani a fost de 83% faţă de 74%; 61% faţă de 37%; 42% faţă de 13% pentru CABG faţă de terapia medicală (toate P <.0001).**

Deoarece rezultatele registrelor şi bazelor de date au favorizat, în general, revascularizarea miocardică în detrimentul terapiei medicale, nu au fost iniţiate studii clinice prospective şi randomizate oficiale ale acestei terapii până în 2002, când National Institutes of Health a iniţiat finanţarea studiului STICH (Tratament chirurgical pentru insuficienţa cardiacă ischemică). Pacienţii care au suferit un IM anterior mare dezvoltă adesea IC, care s-ar putea să nu se amelioreze numai cu revascularizare, dacă acest teritoriu are o cicatrice transmurală mare cu formare de anevrism VS. La aceşti pacienţi, restaurarea chirurgicală a VS (cu sau fără CABG concomitent) s-a dovedit că îmbunătăţeşte funcţia sistolică VS şi clasa funcţională NYHA. Studiul STICH este un studiu prospectiv randomizat care include 2800 de pacienti randomizati din 100 de centre. Pacienţii cu CAD şi LVSD susceptibili de CABG au fost randomizaţi la combinaţii de trei strategii de tratament diferite: CABG, reconstrucţie ventriculară chirurgicală (SVR) şi terapie medicală intensivă. Studiul este capabil să abordeze două ipoteze principale: (1) CABG combinată cu terapia medicală îmbunătăţeşte supravieţuirea pe termen lung în comparaţie cu terapia medicală în monoterapie; şi (2) SVR oferă un beneficiu suplimentar de supravieţuire pe termen lung atunci când este combinată cu CABG şi terapie medicală. Rezultatele celui de-al doilea braţ al studiului au fost raportate recent. RVS a redus indicele de volum final-sistolic cu 19%, comparativ cu o reducere de 6% numai cu CABG. Simptomele cardiace şi toleranţa la efort s-au îmbunătăţit de la valoarea iniţială într-un grad similar în cele două grupuri de studiu. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferenţă semnificativă într-un compus de deces din orice cauză şi spitalizare pentru cauze cardiace, care a fost rezultatul principal al studiului (Figura 23-11). Rezultatele studiului STICH pot indica faptul că ar putea fi necesară aplicarea unei definiţii mai stricte a ceea ce constituie un anevrism VS în studiile viitoare ale SVR.242

Revascularizarea poate îmbunătăţi rezultatele la pacienţii cu IC şi miocard disfuncţional, dar viabil. Într-o metaanaliză a mai mult de 3000 de pacienţi cu LVSD, revascularizarea a fost asociată cu o scădere marcată a mortalităţii anuale (3,2% vs. 16,0%, P <.0001) dacă viabilitatea era prezentă.101 La pacienţii fără miocard hibernant, revascularizarea nu a îmbunătăţit supravieţuirea. Un alt studiu observaţional retrospectiv a examinat rolul revascularizării miocardice la aproximativ 4000 de pacienţi cu IC cronică.243 La 1 an, pacienţii care au suferit revascularizare au avut o mortalitate redusă substanţial (11,8% vs. 21,6%; HR 0,52; 95% CI, 0,47 până la 0,58). Curbele de supravieţuire au continuat să diverge pe parcursul a 7 ani de urmărire. Mai mult, studiile au



0 0,5 1 1,5

**FIGURA 23-10 Analiza de subgrup a revascularizării arterei coronare versus terapia medicală la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Raţiile de risc (interval de încredere 95%) pentru mortalitate pentru o serie de caracteristici de referinţă au favorizat toate CABG. CABG, bypass coronarian; EF, fracţia de ejecţie; MED, terapie medicală; NYHA, Asociaţia Inimii din New York. (Modificat din O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH, et al. Comparaţie între grefarea bypass-ului coronarian versus terapia medicală asupra rezultatului pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică: o experienţă de 25 de ani din banca de date Duke cardiovasculare. Am J Cardiol 2002;90:101).**

identificaţi candidaţii adecvaţi pentru terapia medicală optimă pentru CAD şi, atunci când este indicat, revascularizarea miocardică (Figura 23-12). Performanţa angiografiei în spital la pacienţii cu IC acută şi BC este asociată cu o utilizare crescută a aspirinei, statinelor, p-blocantelor, inhibitorilor ECA şi revascularizării miocardice şi a rezultatelor îmbunătăţite după externare.246

Dispozitiv cardiac şi terapie cu valvă mitrală

Pacienţii cu IC şi o fracţie de ejecţie a VS de <35% ar trebui să fie consideraţi puternic pentru implantarea ICD.247 În plus, prezenţa asincroniei electrice (complex QRS >120 ms) şi/sau a asincroniei mecanice VS (aşa cum este evaluată prin tehnici ecocardiografice) este o altă ţintă terapeutică importantă într-un grup selectat de pacienţi cu IC IC. Utilizarea terapiei de resincronizare cardiacă la aceşti pacienţi poate ameliora simptomele şi poate prelungi supravieţuirea.248

IC însoţită de insuficienţă mitrală este asociată cu rezultate mai proaste, în special în rândul pacienţilor cu insuficienţă moderată până la severă.249 Progresele în tehnicile chirurgicale de reparare a valvei mitrale şi apariţia procedurilor percutanate ale valvei mitrale pentru a reduce regurgitarea mitrală promit să joace un rol în viitorul management al pacienţilor cu IC.250-255.

au arătat că rezultatele la pacienţii cu IC în cadrul unui SCA sunt îmbunătăţite printr-o strategie de revascularizare miocardică precoce.244 Aceasta include pacienţii cu şi fără supradenivelare de segment ST şi cei aflaţi în şoc cardiogen.245 În ciuda acestui fapt, pacienţii cu SCA complicat de IC sunt mai puţin susceptibili de a suferi revascularizare decât pacienţii cu SCA fără IC. 6'244 Pacienţii non-SCA internaţi cu IC acută au îmbunătăţit supravieţuirea precoce dacă au antecedente de revascularizare miocardică, deşi aceasta este o constatare retrospectivă.47-53 Această relaţie a fost observată la pacienţii cu IC acută cu LVSD sau funcţie sistolică conservată (vezi Figura 23-11). Aceste date generează ipoteza că revascularizarea precoce va fi benefică la pacienţii cu IC acută cu ischemie datorată CAD. O strategie de management pentru insuficienţa acută a IC, bazată pe prezenţa, amploarea şi severitatea CAD ar putea ajuta

CONCLUZII

Progresia disfuncţiei VS, agravarea IC şi decesul la mulţi pacienţi cu CAD pot fi legate de natura progresivă a BC, în plus faţă de mecanismele neurohormonale care exacerbează disfuncţia miocardică. Această progresie nu necesită un eveniment coronarian discret, cum ar fi un IM acut. Ischemia miocardică sau hibernarea (sau ambele) pot contribui la simptomele IC. În plus, hibernarea miocardică pare a fi un proces instabil care poate progresa cu timpul până la pierderea miocitelor, apoptoză şi fibroză de înlocuire, ducând la mai multe disfuncţii ale VS. După cum sa menţionat anterior, disfuncţia endotelială poate duce, de asemenea, la progresia disfuncţiei miocardice. Măsuri care vizează în mod specific reducerea riscului de evenimente ischemice subacute şi îmbunătăţirea

ESTIMĂRI DE SUPRAVIETUIRE KAPLAN-MEIER
-TOATĂ COORTA-

ESTIMĂRI DE SUPRAVIETUIRE KAPLAN-MEIER
-LVSD-

CH 23

ESTIMĂRI DE SUPRAVIETUIRE KAPLAN-MEIER
-PSF-

**Insuficienţa cardiacă ca o consecinţă a bolii cardiace ischemice**

C Timp de urmărire (zile)

**FIGURA 23-12 Impactul unui istoric de revascularizare miocardică asupra supravieţuirii precoce după externare (60 până la 90 de zile) în Programul Organizat**

**pentru Inițierea Tratamentului Salvator la Pacienții Spitalizați cu Insuficiență Cardiacă (OPTIMIZE-HF). Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier în funcție de revascularizare. A, întreaga cohortă. B, Pacienți cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng (LVSD). CRS, Status de revascularizare coronariană. C, Pacienți cu funcție sistolică conservată (PSF). (De la Rossi JS, Flaherty JD, Fonarow GC, et al. Influența bolii coronariene și a stării de revascularizare coronariană asupra rezultatelor la pacienții cu sindroame de insuficiență cardiacă acută: un raport de la OPTIMIZE-HF. Euro J Heart Fail 2008;10:1215-1223.)**

funcția endotelială poate fi importantă în atenuarea progresiei IC și în îmbunătățirea prognosticului. Dacă mortalitatea prin IC trebuie să fie redusă, CAD trebuie recunoscută ca principală cauză de IC în Statele Unite. Deși unii pacienți pot fi candidați pentru revascularizare miocardică sau terapie chirurgicală și dispozitiv pentru îmbunătățirea funcției VS, toți pacienții sunt candidați pentru strategii agresive de prevenire secundară menite să reducă progresia CAD.

REFERINȚE

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009). Actualizare axată în 2009: Ghidurile ACC/AHF pentru diagnosticul și gestionarea insuficienței cardiace la adulți: un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Tiraj, 119, 1977-2016.

Ho, KK, Pinsky, JL, Kannel, WB și colab. (1993). Epidemiologia insuficienței cardiace: studiul Framingham. J Am Coll Cardiol, 22, 6A-13A.

Levy, D., Vasan, RS, Benjamin, EJ, et al. (2000). Tendințe temporale ale factorilor de risc pentru insuficiența cardiacă din 1950-1998. Circulation, 102(suppl 2), II-780 (rezumat).

Moss, AJ, Zareba, W., Hall, WJ, et al. (2002). Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracție de ejecție redusă. N Engl J Med, 346, 877-883.

Exner, DV, Klein, GJ și Prystowsky, EN (2001). Prevenirea primară a morții subite cu terapie cu defibrilator implantabil la pacienții cu boli cardiace: ne putem permite să o facem? (Ne putem permite să nu o facem?). Circulation, 104, 1564-1570.

Torabi, A., Cleland, JGF, Khan, NK, et al. (2008). Momentul dezvoltării și evoluția clinică ulterioară a insuficienței cardiace după un infarct miocardic. Eur Heart J, 29, 859-870.

Bourassa, MG, Gurne, O., Bangdiwala, SI, et al. (1993). Istoria naturală şi tiparele practicii curente în insuficienţa cardiacă. Studiile investigatorilor disfuncţiei ventriculare stângi (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 22, 14A-19A.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesche, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administraţiei Veteranilor. N Engl J Med, 314, 1547-1552.

Grupul de studiu CONSENSUS Trial. (1987). Efectele enalaprilului asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă severă. Rezultatele studiului cooperativ de supravieţuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). N Engl J Med, 316, 1429-1435.

DiBianco, R., Shabetai, R., Kostuk, W., et al. (1989). O comparaţie a milrinonei orale, a digoxinei şi a combinaţiei lor în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică. N Engl J Med, 320, 677-683.

Anchetatorii SOLVD. (1991). Efectul enalaprilului asupra supravieţuirii la pacienţii cu fracţii de ejecţie ventriculare stângi reduse şi insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med, 325, 293-302.

Cohn, JN, Johnson, G., Ziesche, S., şi colab. (1991). O comparaţie a enalaprilului cu hidralazină-izosorbid dinitrat în tratamentul insuficienţei cardiace congestive cronice. N Engl J Med, 325, 303-310.

Packer, M., Carver, JR, Rodeheffer, RJ, et al. (1991). Efectul milrinonei pe cale orală asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică severă. Grupul de cercetare de studiu PROMISE. NEngl J Med, 325, 1468-1475.

Studiile investigatorilor disfuncţiei ventriculare stângi. (1992). Efectul enalaprilului asupra mortalităţii şi dezvoltării insuficienţei cardiace la pacienţii asimptomatici cu fracţii de ejecţie ventriculare stângi reduse. N Engl J Med, 327, 685-691.

Packer, M., Gheorghiade, M., Young, JB, et al. (1993). Retragerea digoxinei de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Studiul RADIANCE. NEngl J Med, 329, 1-7.

Feldman, AM, Bristow, MR, Parmley, WW şi colab. (1993). Efectele vesnarinonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Grupul de studiu vesnarinonă. N Engl J Med, 329, 149-155.

Singh, SN, Fletcher, RD, Fisher, SG şi colab. (1995). Amiodarona la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi aritmie ventriculară asimptomatică. Studiu de supravieţuire a terapiei antiaritmice în insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 333, 77-82.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Grupul de studiu al insuficienţei cardiace cu carvedilol din SUA. N Engl J Med, 334, 1349-1355.

Packer, M., O'Connor, CM, Ghali, JK, et al. (1996). Efectul amlodipinei asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică severă. Grup de studiu prospectiv randomizat de evaluare a supravieţuirii amlodipinei. N Engl J Med, 335, 1107-1114.

Grupul de Investigare Digitalis. (1997). Efectul digoxinei asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 336, 525-533.

Cohn, JN, Goldstein, SO, Greenberg, BH, şi colab. (1998). O creştere dependentă de doză a mortalităţii cu vesnarinonă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Anchetatorii studiului cu vesnarinonă. N Engl J Med, 339, 1810-1816.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Investigatorii studiului randomizat de evaluare a aldactonei. N Engl J Med, 341, 709-717.

Torp-Pedersen, C., Moller, M., Bloch-Thomsen, PE, şi colab. (1999). Dofetilidă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi disfuncţie ventriculară stângă. Investigaţii daneze privind aritmia şi mortalitatea pe grupul de studiu cu dofetilidă. N Engl J Med, 341, 857-865.

Colucci, WS, Elkayam, U., Horton, DP, et al. (2000). Nesiritida intravenoasă, o peptidă natriuretică, în tratamentul insuficienţei cardiace congestive decompensate. Grupul de studiu Nesiritide. N Engl J Med, 343, 246-253.

Packer, M., Coats, AJ, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supravieţuirii în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651-1658.

Evaluarea beta-blocante a investigatorilor studiilor de supravieţuire. (2001). Un studiu al betablocantului bucindolol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 344, 1659-1667.

Cohn, JN şi Gianni, Tognoni (2001). Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficienţa cardiacă cronică. N Engl J Med, 345, 1667-1675.

Abraham, WT, Fisher, WG, Smith, AL şi colab. (2002). Resincronizarea cardiacă în insuficienţa cardiacă cronică. N Engl J Med, 346, 1845-1853.

Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J., şi colab. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficienţa cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 350, 2140-2150.

Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB şi colab. (2005). Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 352, 225-237.

Cleland, JGF, Daubert, JC, Erdmann, E., şi colab. (2005). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 352, 1539-1549.

Beshai, JF, Grimm, RA, Nagueh, SF şi colab. (2007). Terapia de resincronizare cardiacă în insuficienţa cardiacă cu complexe QRS înguste. N Engl J Med, 357, 2461-2471.

Kober, L., Torp-Petersen, C., McMurray, JJV, et al. (2008). Creşterea mortalităţii după terapia cu dronedarona pentru insuficienţă cardiacă severă. N Engl J Med, 358, 2678-2687.

Fox, KF, Cowie, MR, Wood, DA şi colab. (2001). Boala coronariană ca cauză a insuficienţei cardiace incidente în populaţie. Eur Heart J, 22, 228-236.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, şi colab. (2008). Factori identificaţi ca determinând internarea în spital pentru insuficienţă cardiacă şi rezultatele clinice: constatări din OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med, 168, 847-854.

Follath, F., Cleland, JG, Klein, W., şi colab. (1998). Etiologie şi răspuns la tratamentul medicamentos în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 32, 1167-1172.

Felker, GM, Shaw, LK şi O'Connor, CM (2002). O definiţie standardizată a cardiomiopatiei ischemice pentru utilizare în cercetarea clinică. Tiraj, 39, 210-208.

Bart, BA, Shaw, LK, McCants, BSCB, Jr., et al. (1997). Determinanţi clinici ai mortalităţii la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică sau nonischemică diagnosticată angiografic. J Am Coll Cardiol, 30, 1002-1008.

O'Connor, CM, Gatis, WA, Shaw, L., et al. (2000). Caracteristicile clinice şi rezultatele pe termen lung ale pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolice păstrată. Am J Cardiol, 86, 863-867.

Uretsky, BF, Thygesen, K., Armstrong, PW, şi colab. (2000). Constatări coronariene acute la autopsie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu moarte subită: rezultate din evaluarea tratamentului cu lisinopril şi a studiului de supravieţuire (ATLAS). Circulation, 102, 611-616.

Orn, S., Cleland, JGF, Romo, M., şi colab. (2005). Infarctul recurent provoacă cele mai multe decese în urma infarctului miocardic cu disfuncţie ventriculară stângă. Am J Med, 118, 752-758.

Cleland, JGF, Thygesen, K., Uretsky, BF, et al. (2001). Căi de evenimente critice cardiovasculare pentru progresia insuficienţei cardiace; un raport din studiul ATLAS. Eur Heart J, 22, 1601-1612.

Flaherty, JD, Bax, JJ, De Luca, L., et al. (2009). Sindroame de insuficienţă cardiacă acută la pacienţii cu boală coronariană: evaluare şi tratament precoce. J Am Coll Cardiol, 53, 254-263.

Horwich, TB, Patel, J., MacLellan, WR, et al. (2003). Troponina I cardiacă este asociată cu afectarea hemodinamicii, disfuncţia ventriculară stângă progresivă şi ratele crescute de mortalitate în insuficienţa cardiacă avansată. Circulation, 108, 833-838.

Tu, JJ, Austin, PC, Alter, DA şi colab. (2007). Relaţia dintre troponina I cardiacă şi mortalitatea în insuficienţa cardiacă acută decompensată. Am Heart J, 153, 462-470.

Metra, M., Nodari, S., Parrinello, G., şi colab. (2007). Rolul biomarkerilor plasmatici în insuficienţa cardiacă acută: modificări în serie şi valoarea prognostică independentă a NT-proBNP şi a troponinei-T cardiace. Eur J Heart Fail, 9, 776-786.

Tavazzi, L., Maggioni, AP, Lucci, D., et al. (2006). Sondaj la nivel naţional privind insuficienţa cardiacă acută în serviciile de cardiologie din Italia. Eur Heart J, 27, 1207-1215.

Gheorghiade, M., Gattis Stough, W., Adams, KF, Jr., et al. (2005). Studiul pilot randomizat al nesiritidei versus dobutamina în insuficienţa cardiacă (PRESERVD-HF). Am J Cardiol, 96, 18G-25G.

Peacock, WF, De Marco, T., Fonarow, GC, et al. (2008). Troponina cardiacă şi rezultatul în insuficienţa cardiacă acută. N Engl J Med, 358, 2117-2126.

Beohar, N., Erdogan, AK, Lee, DC şi colab. (2008). Sindroame de insuficienţă cardiacă acută şi perfuzie coronariană. J Am Coll Cardiol, 52, 13-16.

Gheorghiade, M., Zannad, F., Sopko, G., et al. (2005). Sindroame de insuficienţă cardiacă acută: starea actuală şi cadrul pentru cercetările viitoare. Circulation, 112, 3958-3968.

Gheorghiade, M., Abraham, WT, Albert, NM, et al. (2006). Tensiunea arterială sistolică la internare, caracteristicile clinice şi rezultatele la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă acută. JAMA, 296, 2217-2226.

Rossi, JS, Flaherty, JD, Fonarow, GC, et al. (2008). Influenţa bolii coronariene şi a stării de revascularizare coronariană asupra rezultatelor la pacienţii cu sindroame de insuficienţă cardiacă acută: un raport de la OPTIMIZE-HF. Eur J Heart Fail, 10, 1215-1223.

Roe, MT, Chen, AY, Riba, AL şi colab. (2006). Impactul insuficienţei cardiace congestive la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Am J Cardiol, 97, 1707-1712.

Khot, UN, Jia, G., Moliterno, DJ, et al. (2003). Importanţa prognostică a examenului fizic pentru insuficienţa cardiacă în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST: valoarea durabilă a clasificării Killip. JAMA, 290, 2174-2181.

Steg, PG, Dabbous, OH, Feldman, LJ şi colab. (2004). Determinanţi şi impactul prognostic al insuficienţei cardiace care complică sindroamele coronariene acute: observaţii din Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE). Tiraj, 109, 494-499.

Di Chiara, A., Fresco, C., Savonitto, S., et al. (2006). Epidemiologia sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de ST în reţeaua italiană de cardiologie: studiul BLITZ-2. Eur Heart J, 27, 393-405.

Shibata, MC, Collinson, J., Taneja, AK, et al. (2006). Prognosticul pe termen lung al insuficienţei cardiace după sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST. Postgrad Med J, 82, 55-59.

Spencer, FA, Meyer, TE, Gore, JM, et al. (2002). Eterogenitate în managementul şi rezultatele pacienţilor cu infarct miocardic acut complicat cu insuficienţă cardiacă: Registrul naţional al infarctului miocardic. Circulation, 105, 2605-2610.

Nieminen, MS, Brutsaert, K., Dickstein, K., şi colab. (2006). Sondaj EuroHeart insuficientă II: un sondaj asupra pacienţilor spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă acută: descrierea populaţiei. Eur Heart J, 27, 2725-2736.

Gattis, WA, O'Connor, CM, Hasselblad, V., et al. (2004). Utilitatea unei troponinei-I crescute în prezicerea evenimentelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută şi sindrom coronarian acut (din studiul RITZ-4). Am J Cardiol, 93, 1436-1437.

Emanuelsson, H., Karlson, BW, & Herlitz, J. (1994). Caracteristicile şi prognosticul pacienţilor cu infarct miocardic acut în raport cu apariţia insuficienţei cardiace congestive. Eur Heart J, 15, 761-768.

O'Connor, CM, Hathaway, WR, Bates, ER, et al. (1997). Caracteristicile clinice şi rezultatul pe termen lung al pacienţilor la care insuficienţa cardiacă congestivă se dezvoltă după terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut: dezvoltarea unui model predictiv. Am Heart J, 133, 663-673.

Hasdai, D., Topol, EJ, Kilaru, R., et al. (2003). Frecvenţa, caracteristicile pacientului şi rezultatele insuficienţei cardiace uşoare până la moderate care complică infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: lecţii din 4 studii internaţionale de terapie fibrinolitică. Am Heart J, 145, 73-79.

Ali, AS, Rybicki, BA, Alam, M., et al. (1999). Predictorii clinici ai insuficientei cardiace la pacientii cu primul infarct miocardic acut. Am Heart J, 138, 1133-1139.

Spencer, FA, Meyer, TE, Goldberg, RJ, et al. (1999). Tendinţe de douăzeci de ani (19751995) în incidenţa, ratele de deces în spital şi pe termen lung asociate cu insuficienţa cardiacă care complică infarctul miocardic acut: o perspectivă la nivelul comunităţii. J Am Coll Cardiol, 34, 1378-1387.

Wu, AH, Parsons, L., Every, NR, şi colab. (2002). Rezultatele spitaliceşti la pacienţii care se prezintă cu insuficienţă cardiacă congestivă care complică infarctul miocardic acut: un raport de la Al doilea registru naţional al infarctului miocardic (NRMI-2). J Am Coll Cardiol, 40, 1389-1394.

Segev, A., Strauss, BH, Tan, M., şi colab. (2006). Semnificaţia prognostică a insuficienţei cardiace la internare la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare. Am J Cardiol, 98, 470-473.

Haim, M., Battler, A., Behar, S., et al. (2004). Sindroame coronariene acute complicate de insuficienţă cardiacă simptomatică şi asimptomatică: tratamentul actual respectă ghidurile? Am Heart J, 147, 859-864.

St. John Sutton, MG, & Sharpe, N. (2000). Remodelarea ventriculară stângă după infarct miocardic: fiziopatologie şi terapie. Circulation, 101, 2981-2988.

Sanchez, JA şi Mentzer, RM, Jr. (1998). Revascularizarea coronariană la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Coron Artery Dis, 9, 685-689.

O'Connor, CM, Velazquez, EJ, Gardner, LH, et al. (2002). Comparaţie între grefarea bypass-ului coronarian versus terapia medicală cu privire la rezultatul pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică (o experienţă de 25 de ani din banca de date Duke asupra bolilor cardiovasculare). Am J Cardiol, 90, 101-107.

Challapalli, S., Bonow, RO, & Gheorghiade, M. (1998). Managementul medical al insuficienţei cardiace secundare bolii coronariene. Coron Artery Dis, 9, 659-674.

Ragosta, M., & Beller, GA (1998). Evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă ca manifestare a bolii coronariene. Coron Artery Dis, 9, 645-651.

Goldstein, JA, Demetriou, D., Grines, CL, et al. (2000). Plăci coronare complexe multiple la pacienţii cu infarct miocardic acut. NEngl J Med, 343, 915-922.

Gheorghiade, M., & Bonow, RO (1998). Insuficienţa cardiacă cronică în Statele Unite: o manifestare a bolii coronariene. Circulation, 97, 282-289.

Mann, DL (1999). Mecanisme şi modele în insuficienţa cardiacă: o abordare combinatorie. Circulation, 100, 999-1008.

Lameris, TW, de Zeeuw, S., Alberts, G., şi colab. (2000). Cursul de timp şi mecanismul eliberării de catecolamine miocardice în timpul ischemiei tranzitorii in vivo. Circulation, 101, 2645-2650.

Tomai, F., Crea, F., Chiariello, L., et al. (1999). Precondiţionarea ischemică la om: modele, mediatori şi relevanţă clinică. Circulation, 100, 559-563.

Rona, G. (1985). Cardiotoxicitatea catecolaminei. J Mol Cell Cardiol, 17, 291-306.

Cruickshank, JM, Neil-Dwyer, G., Degaute, JP şi colab. (1987). Reducerea necrozei cardiace induse de stres/catecolamină prin blocarea beta 1-selectivă. Lancet, 2, 585-589.

Scarabelli, T., Stephanou, A., Rayment, N., şi colab. (2001). Apoptoza celulelor endoteliale precede apoptoza celulelor miocitelor în leziuni de ischemie/reperfuzie. Circulation, 104, 253-256.

Hiramatsu, T., Forbess, J., Miura, T., şi colab. (1995). Efectele antagonistului receptorului endotelinei-1 şi endotelinei-A asupra recuperării după ischemia cardioplegică hipotermică în inimile de miel neonatal. Circulaţie, 92, II400-II404.

Bolli, R. (1992). „Uimire" miocardică la om. Circulaţie, 86, 1671-1691.

Wijns, W., Vatner, SF şi Camici, PG (1998). Hibernarea miocardului. N Engl J Med, 339, 173-181.

Lim, H., Fallavollita, JA, Hard, R., et al. (1999). Pierderea profundă a miocitelor regionale mediată de apoptoză şi hipertrofie compensatorie la porcii cu miocard hibernant. Circulaţie, 100, 2380-2386.

Shan, K., Bick, RJ, Poindexter, BJ, şi colab. (2000). Densitatea modificată a receptorilor adrenergici în hibernarea miocardică la om: un posibil mecanism al funcţiei miocardice deprimate. Circulation, 102, 2599-2606.

Luisi, AJ, Fallavollita, JA, Suzuki, G., et al. (2002). Neomogenitatea spaţială a funcţiei nervoase simpatice în miocardul hibernant. Circulation, 106, 779-781.

Fallavollita, JA, Malm, BJ şi Canty, JM (2003). Miocardul în hibernare păstrează rezerva metabolică şi contractilă în ciuda reducerilor regionale ale fluxului, funcţiei şi consumului de oxigen în repaus. Circ Res, 92, 48-55.

Canty, JM, Suzuki, G., Banas, MK, et al. (2004). Miocardul hibernant: adaptat cronic la ischemie, dar vulnerabil la moarte subită. Circ Res, 94, 1142-1149.

Thijssen, VLJL, Borgers, M., Lenders, MH, et al. (2004). Variaţii temporale şi spaţiale ale expresiei proteinelor structurale în timpul progresiei de la miocardul stupefiat la miocardul hibernant. Circulation, 110, 3313-3321.

Iyer, VS şi Canty, JM (2005). Desensibilizarea regională a semnalizării receptorilor p-adrenergici la porcine cu miocard cronic hibernant. Circ Res, 97, 789-795.

Auerbach, MA, Schoder, H., Hoh, C., şi colab. (1999). Prevalenţa viabilităţii miocardice detectată prin tomografia cu emisie de pozitroni la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. Circulation, 99, 2921-2926.

Cleland, JG, Pennel, D., Ray, S., şi colab. (1999). Procesul de ischemie reversibilă de hibernare cu carvedilol: marker de succes (CRĂCIUN). Comitetul director al studiului CRĂCIUN şi anchetatori. Eur J Heart Fail, 1, 191-196.

Challapalli, S., Hendel, RC, & Bonow, RO (1998). Profilul clinic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă din cauza bolii coronariene: miocard uluit/hibernant, ischemie, cicatrice. Coron Artery Dis, 9, 629-644.

Al-Mohammad, A., Mahy, IR, Norton, MY, şi colab. (1998). Prevalenţa miocardului hibernant la pacienţii cu afectare severă a ventriculului stâng ischemic. Heart, 80, 559-564.

Dilsizian, V., & Bonow, RO (1993). Tehnici de diagnostic actuale de evaluare a viabilităţii miocardice la pacienţii cu miocard în hibernare şi stupoare. Tiraj, 87, 1-20.

Bonow, RO (1996). Identificarea miocardului viabil. Circulation, 94, 2674-2680.

Schinkel, AF, Bax, JJ, Poldermans, D., et al. (2007). Hibernarea miocardului: diagnostic şi rezultate pentru pacient. Curr Probl Cardiol, 32, 375-410.

Camici, PG, Prasad, SK şi Rimoldi, OE (2008). Uimirea, hibernarea şi evaluarea viabilităţii miocardice. Tiraj, 117, 103-114.

Allman, KC, Shaw, LJ, Hachamovitch, R., et al. (2002). Testarea viabilităţii miocardice şi impactul revascularizării asupra prognosticului la pacienţii cu boală coronariană şi disfuncţie ventriculară stângă: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol, 39, 1151-1158.

Kim, RJ, Wu, E., Rafael, A., şi colab. (2000). Utilizarea imagisticii prin rezonanţă magnetică îmbunătăţită cu contrast pentru a identifica disfuncţia miocardică reversibilă. N Engl J Med, 343, 1445-1453.

Bucciarelli-Ducci, C., Wu, E., Lee, DC, et al. (2006). Rezonanţa magnetică cardiacă îmbunătăţită cu contrast în evaluarea infarctului miocardic şi a viabilităţii miocardice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică. Curr Probl Cardiol, 31, 125-168.

Soriano, CJ, Ridocci, F., Estornell, J., et al. (2005). Diagnosticul neinvaziv al bolii coronariene la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolică de etiologie incertă folosind rezonanţă magnetică cardiovasculară cu gadoliniu tardiv. J Am Coll Cardiol, 45, 743-748.

Bello, D., Shah, DJ şi Farah, GM (2003). Rezonanţa magnetică cardiovasculară gadoliniu 369 prezice disfuncţia miocardică reversibilă şi remodelarea la pacienţii cu

insuficienţă cardiacă în curs de tratament cu beta-blocante. Tiraj, 108, 1945-1953.

Seghatol, FF, Shah, DJ, Deluzio, S. şi colab. (2004). Relaţia dintre rezerva contractilă I şi îmbunătăţirea funcţiei ventriculare stângi cu terapia beta-blocante la pacienţii I cu insuficienţă cardiacă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 93, 854-859.

McFarlane, SI, Muniyappa, R., Francisco, R., et al. (2002). Analiza clinică 145:

efectele pleiotrope ale statinelor: reducerea lipidelor şi nu numai. J Clin Endocrinol Metab, 87, 23

1451-1458.

Gould, KL (1998). Noi concepte şi paradigme în medicina cardiovasculară: managementul non-invaziv al bolii coronariene. Am J Med, 104, 2S-17S.

Schulz, R., Guth, BD, Pieper, K., şi colab. (1992). Recrutarea unei rezerve inotrope în miocardul moderat ischemic în detrimentul recuperării metabolice. Un model de hibernare pe termen scurt. Circ Res, 70, 1282-1295.

Chen, C., Li, L., Chen, LL, şi colab. (1995). Dozele incrementale de dobutamina induc un răspuns bifazic în regiunile disfuncţionale ale ventriculului stâng subtendând stenozele coronariene. Circulation, 92, 756-766.

Felker, GM, Benza, RL, Chandler, AB şi colab. (2003). Etiologia insuficienţei cardiace şi răspunsul la milrinonă în insuficienţa cardiacă decompensată: rezultate din studiul OPTIME-CHF. J Am Coll Cardiol, 41, 997-1003.

Elkayam, U., Tasissa, G., Binanay, C., et al. (2007). Utilizarea şi impactul terapiei inotrope şi vasodilatatoare la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă severă. Am Heart J, 153, 98-104.

Carluccio, E., Biagioli, P., Alumni, G., et al. (2006). Pacienţii cu miocard hibernant prezintă volume şi formă modificate ale ventriculului stâng, care revin după revascularizare. J Am Coll Cardiol, 47, 969-977.

Azevedo, ER, Stewart, DJ şi Parker, JD (2001). Extracţie crescută a endotelinei-1 în inima umană în deficienţă. Am J Cardiol, 88, 180-182, A6.

Harrison, DG (1994). Disfuncţia endotelială în ateroscleroză. Basic Res Cardiol, 89(suppl 1), 87-102.

Bell, DM, Johns, TE şi Lopez, LM (1998). Disfuncţia endotelială: implicaţii pentru terapia bolilor cardiovasculare. Ann Pharmacother, 32, 459-470.

Moncada, S., & Higgs, A. (1993). Calea L-arginina-oxid nitric. N Engl J Med, 329, 2002-2012.

Zeiher, AM, Drexler, H., Saurbier, B., et al. (1993). Modularea fluxului sanguin coronarian mediată de endoteliu la om. Efectele vârstei, aterosclerozei, hipercolesterolemiei şi hipertensiunii arteriale. J Clin Invest, 92, 652-662.

Rubanyi, GM (1993). Rolul endoteliului în homeostazia şi bolile cardiovasculare. J Cardiovasc Pharmacol, 22(suppl 4), S1-S14.

Cody, RJ (1997). Efectele integrate ale angiotensinei II. Am J Cardiol, 79, 9-11.

Mehta, JL, Li, DY, Yang, H., şi colab. (2002). Angiotensina II şi IV stimulează expresia şi eliberarea inhibitorului activator de plasminogen-1 în celulele endoteliale ale arterei coronare umane cultivate. J Cardiovasc Pharmacol, 39, 789-794.

Brown, NJ şi Vaughan, DE (2000). Efectele protrombotice ale angiotensinei. Adv Intern Med, 45, 419-429.

Neylon, CB (1999). Biologia vasculară a transducţiei semnalului endotelinei. Clin Exp Pharmacol Physiol, 26, 149-153.

Loscalzo, J., & Vita, JA (1994). Ischemie, hiperemie, exerciţii fizice şi oxid nitric: fiziologie complexă şi adaptări moleculare complexe. Circulation, 90, 2556-2559.

Levin, ER (1995). Endoteline. N Engl J Med, 333, 356-363.

Luskutoff, DJ, Sawdey, M. şi Mimuro, J. (1989). Inhibitor al activatorului plasminogenului de tip 1. Prog Hemost Thromb, 9, 87-115.

Sakai, S., Miyauchi, T., Sakurai, T., et al. (1996). Endotelina-1 endogenă participă la menţinerea funcţiei cardiace la şobolanii cu insuficienţă cardiacă congestivă: creşterea marcată a producţiei de endotelină-1 în inima în deficienţă. Circulation, 93, 1214-1222.

Kario, K., Matsuo, T., Hoshide, S., et al. (1999). Terapia hipolipemiantă corectează disfuncţia celulelor endoteliale într-un timp scurt, dar nu afectează starea de hipercoagulare chiar şi după utilizarea pe termen lung la pacienţii hiperlipidemici. Blood Coagul Fibrinolysis, 10, 269-276.

Adams, KF, Jr. (1998). Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei şi remodelarea vasculară în boala coronariană. Coron Artery Dis, 9, 675-684.

Intengan, HD şi Schiffrin, EL (2000). Efecte diferite ale tratamentului cu carvedilol faţă de metoprolol la şobolanii predispuşi la accident vascular cerebral hipertensivi spontan asupra funcţiei endoteliale a arterelor de rezistenţă. J Cardiovasc Pharmacol, 35, 763-768.

Quyyumi, AA (1998). Efectele aspirinei asupra disfuncţiei endoteliale în ateroscleroză. Am J Cardiol, 82, 31S-33S.

Gould, KL, Martucci, JP, Goldberg, DI şi colab. (1994). Scăderea colesterolului pe termen scurt scade dimensiunea şi severitatea anomaliilor de perfuzie prin tomografia cu emisie de pozitroni după dipiridamol la pacienţii cu boală coronariană. Un potenţial marker neinvaziv al vindecării endoteliului coronarian. Circulation, 89, 1530-1538.

Eichstadt, HW, Eskotter, H., Hoffman, I., şi colab. (1995). Îmbunătăţirea perfuziei miocardice prin terapia pe termen scurt cu fluvastatină în boala coronariană. Am J Cardiol, 76, 122A-125A.

Van Boven, AJ, Jukema, JW, Zwinderman, AH, et al. (1996). Reducerea ischemiei miocardice tranzitorii cu pravastatina în plus faţă de tratamentul convenţional la pacienţii cu angină pectorală. grupa de studiu REGRES. Circulation, 94, 1503-1505.

Andrews, TC, Raby, K., Barry, J., et al. (1997). Efectul reducerii colesterolului asupra ischemiei miocardice la pacienţii cu boală coronariană. Circulation, 95, 324-328.

Mostaza, JM, Gomez, MV, Gallardo, F., et al. (2000). Reducerea colesterolului îmbunătățește anomaliile de perfuzie miocardică la pacienții cu boală coronariană și nivelurile medii ale colesterolului. J Am Coll Cardiol, 35, 76-82.

Baller, D., Notohamiprodjo, G., Gleichmann, U., și colab. (1999). Îmbunătățirea rezervei de flux coronarian determinată de tomografia cu emisie de pozitroni după 6 luni de terapie de scădere a colesterolului la pacienții cu stadii incipiente de ateroscleroză coronariană. Circulation, 99, 2871-2875.

Segal, R., Pitt, B., Poole Wilson, P., et al. (2000). Efectele inhibitorilor de HMG-CoA reductază (statine) la pacienții cu insuficiență cardiacă. Eur J Heart Fail, 2 (suppl 2), 96.

Drexler, H. (1999). Sintazele de oxid nitric din inima umană în deficiență: o sabie cu două tăișuri? Circulation, 99, 2972-2975.

Cannon, RO, III (2000). Beneficiul cardiovascular al terapiei de scădere a colesterolului: contează îmbunătățirea funcției vasodilatatoare endoteliale? Circulation, 102, 820-822.

Yusuf, S., Pepine, CJ, Garces, C., și colab. (1992). Efectul enalaprilului asupra infarctului miocardic și anginei instabile la pacienții cu fracțiuni de ejecție scăzute. Lancet, 340, 1173-1178.

St John, SM, Pfeffer, MA, Moye, L., și colab. (1997). Moartea cardiovasculară și remodelarea ventriculară stângă la doi ani după infarctul miocardic: predictori de bază și impactul utilizării pe termen lung a captoprilului: informații din studiul de supraviețuire și mărire ventriculară (SAVE). Circulation, 96, 3294-3299.

O'Connor, CM, Carson, PE, Miller, AB și colab. (1998). Efectul amlodipinei asupra modului de deces în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă avansată în studiul PRAISE. Evaluarea prospectivă randomizată a supraviețuirii amlodipinei. Am J Cardiol, 82, 881-887.

Adabag, AS, Therneau, TM, Gersh, BJ, et al. (2008). Moarte subită după infarct miocardic. JAMA, 300, 2022-2029.

Stevenson, WG, Stevenson, LW, Middlekauff, HR și colab. (1993). Prevenirea morții subite la pacienții cu disfuncție ventriculară avansată. Circulation, 88, 2953-2961.

Grupul de studiu MERIT-HF. (1999). Efectul metoprololului CR/XL în insuficiența cardiacă cronică: studiu randomizat de intervenție cu metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Davies, MJ (1992). Caracteristici anatomice la victimele morții coronariene subite. Patologia arterelor coronare. Circulație, 85, I19-I24.

Zipes, DP și Wellens, HJ (1998). Moarte subită cardiacă. Circulation, 98, 2334-2351.

Farb, A., Tang, AL, Burke, AP şi colab. (1995). Moarte coronariană subită. Frecvenţa leziunilor coronariene active, a leziunilor coronariene inactive şi a infarctului miocardic. Circulaţie, 92, 1701-1709.

Poole, JE, Johnson, GW, Hellkamp, AS, şi colab. (2008). Importanţa prognostică a şocurilor cu defibrilator la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. NEngl J Med, 359, 1009-1017.

Moss, AJ, Greenberg, H., Case, RB, şi colab. (2004). Cursul clinic pe termen lung al pacienţilor după terminarea tahiaritmiei ventriculare cu un defibrilator implantat. Circulation, 110, 3760-3765.

Cleland, JGF, Swedberg, K., Follath, F., et al. (2003). Programul de anchetă EuroHeart – un sondaj privind calitatea îngrijirii în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă din Europa: partea 1: caracteristicile şi diagnosticul pacientului. Eur Heart J, 24, 442-463.

Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2006). Tendinţe în prevalenţa şi rezultatul insuficienţei cardiace cu fracţia de ejecţie conservată. N Engl J Med, 355, 251-259.

Fonarow, GC, Gattis Stough, W., Abraham, WT, et al. (2007). Caracteristicile, tratamentele şi rezultatele pacienţilor cu funcţie sistolică conservată internaţi cu insuficienţă cardiacă: un raport de la OPTIMIZE-HF. J Am Coll Cardiol, 50, 768-777.

Judge, KW, Pawitan, Y., Caldwell, J., şi colab. (1991). Simptomele insuficienţei cardiace congestive la pacienţii cu funcţie sistolica ventriculară stângă conservată: analiza registrului CASS. J Am Coll Cardiol, 18, 377-382.

Bhatia, RS, Tu, JV, Lee, DS, et al. (2007). Rezultatul insuficienţei cardiace cu fracţia de ejecţie conservată într-un studiu bazat pe populaţie. N Engl J Med, 355, 260-269.

Lenzen, MJ, Scholte op Reimer, WJM, Boersma, E., et al. (2004). Diferenţele dintre pacienţii cu funcţie ventriculară stângă conservată şi deprimată: un raport din sondajul EuroHeart. Eur Heart J, 25, 1214-1220.

Tribouilloy, C., Rusinaru, D., Mahjoub, H., et al. (2008). Prognosticul insuficienţei cardiace cu fracţiune de ejecţie conservată: un studiu prospectiv pe 5 ani pe populaţie. Eur Heart J, 29, 339-347.

Siirila-Waris, K., Lassus, J., Melin, et al. (2006). Caracteristici, rezultate şi predictori ai mortalităţii la 1 an la pacienţii internaţi pentru insuficienţă cardiacă acută. Eur Heart J, 27, 3011-3017.

Shah, SJ, & Gheorghiade, M. (2008). Insuficienţă cardiacă cu fracţiune de ejecţie conservată. JAMA, 300, 431-433.

Ahmed, A., Rich, MW, Fleg, JL, şi colab. (2006). Efectele digoxinei asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă diastolică. Circulation, 114, 397-403.

Gandhi, SK, Powers, JC, Nomeir, AM şi colab. (2001). Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiunea arterială. N Engl J Med, 344, 17-22.

Grossman, W. (1991). Disfuncţia diastolică în insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 325, 1557-1564.

Aroesty, JM, McKay, RG, Heller, GV şi colab. (1985). Evaluarea simultană a disfuncţiei sistolice şi diastolice a ventriculului stâng în timpul ischemiei induse de stimulare. Circulation, 71, 889-900.

Judge, KW, Pawitan, Y., Caldwell, J., şi colab. (1991). Simptomele insuficienţei cardiace congestive la pacienţii cu funcţie sistolica ventriculară stângă conservată: analiza registrului CASS. J Am Coll Cardiol, 18, 377-382.

Vasan, RS, Benjamin, EJ, & Levy, D. (1995). Prevalenţa, caracteristicile clinice şi prognosticul insuficienţei cardiace diastolice: o perspectivă epidemiologică. J Am Coll Cardiol, 26, 1565-1574.

Choudhury, L., Gheorghiade, M., & Bonow, RO (2002). Boala coronariană la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolică păstrată. Am J Cardiol, 89, 719-722.

Haffner, SM, Lehto, S., Ronnemaa, T., et al. (1998). Mortalitatea prin boală coronariană la subiecţii cu diabet zaharat de tip 2 şi la subiecţii nediabetici cu şi fără infarct miocardic anterior. N Engl J Med, 339, 229-234.

Sowers, JR, Epstein, M. şi Frohlich, ED (2001). Diabet, hipertensiune arterială şi boli cardiovasculare: o actualizare. Hipertensiune arterială, 37, 1053-1059.

Hammond, T., Tanguay, JF şi Bourassa, MG (2000). Managementul bolii coronariene: opţiuni terapeutice la pacienţii cu diabet zaharat. J Am Coll Cardiol, 36, 355-365.

Carson, P., Johnson, G., Fletcher, R., et al. (1996). Disfuncţie sistolică uşoară în insuficienţa cardiacă (fracţia de ejecţie a ventriculului stâng > 35%): caracteristici iniţiale, prognostic şi răspuns la terapie cu vasodilatator în studiile privind insuficienţa cardiacă (V-HeFT). J Am Coll Cardiol, 27, 642-649.

McKelvie, RS, Yusuf, S., Pericak, D., et al. (1999). Comparaţia dintre candesartan, enalapril şi combinaţia lor în insuficienţa cardiacă congestivă: evaluarea randomizată a strategiilor pentru disfuncţia ventriculară stângă (RESOLVD). Anchetatorii studiului pilot RESOLVD. Circulaţie, 100, 1056-1064.

Greenberg, BH, Abraham, WT, Albert, NM, şi colab. (2007). Influenţa diabetului zaharat asupra caracteristicilor şi rezultatelor la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 154, 647-654.

Adams, KF, Fonarow, GC, Emerman, CL, et al. (2005). Caracteristicile şi rezultatele pacienţilor internaţi pentru insuficienţă cardiacă în Statele Unite. Am Heart J, 149, 209-216.

Gottdiener, JS, Arnold, AM, Aurigemma, GP şi colab. (2000). Predictorii insuficienţei cardiace congestive la vârstnici. J Am Coll Cardiol, 35, 1628-1637.

He, J., Ogden, LG, Bazzano, LA, et al. (2001). Factori de risc pentru insuficienţa cardiacă congestivă la bărbaţii şi femeile din SUA. Arch Intern Med, 161, 996-1002.

Kannel, WB, Hjortland, M., & Castelli, WP (1974). Rolul diabetului zaharat în insuficienţa cardiacă congestivă: studiul Framingham. Am J Cardiol, 34, 29-34.

Iribarren, C., Karter, AJ, Go, AS, et al. (2001). Controlul glicemic şi insuficienţa cardiacă la pacienţii adulţi cu diabet. Circulation, 103, 2668-2673.

Stratton, IM, Adler, AI, Neil, AW, et al. (2000). Asocierea glicemiei cu complicaţiile macrovasculare ale diabetului de tip 2. BMJ, 321, 405-412.

Lee, DL, Austin, PC, Rouleau, JL, et al. (2003). Predicţia mortalităţii în rândul pacienţilor internaţi pentru insuficienţă cardiacă. JAMA, 290, 2581-2587.

Pocock, SJ, Wang, D., Pfeffer, MA, şi colab. (2006). Predictori ai mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur Heart J, 27, 65-75.

Gustafsson, I., Brendorp, B., Seibmk, M., et al. (2004). Influenţa diabetului şi a interacţiunii diabet-gen asupra riscului de deces la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 43, 771-777.

Bertoni, AG, Hundley, WG, Massing, MW, şi colab. (2004). Prevalenţa, incidenţa şi mortalitatea insuficienţei cardiace la vârstnicii cu diabet. Diabetes Care, 27, 699-703.

Vaur, L., Gueret, P., Lievre, M., et al. (2003). Dezvoltarea insuficienţei cardiace congestive la pacienţii cu diabet de tip 2 cu microalbuminurie sau proteinurie. Diabetes Care, 26, 855-860.

De la, AM, Leibson, CL, Bursi, F., et al. (2006). Diabetul în insuficienţa cardiacă: prevalenţa şi impactul asupra rezultatului în populaţie. Am J Med, 119, 591-599.

Domanski, M., Krause-Steinrauf, H., Deedwania, P., et al. (2003). Efectul diabetului zaharat asupra rezultatelor pacienţilor cu insuficienţă cardiacă avansată în studiul BEST. J Am Coll Cardiol, 42, 914-922.

Brophy, JM, Dagenais, GR, McSherry, F., şi colab. (2004). Un model multivariat pentru prezicerea mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolică. Am J Med, 116, 300-304.

de Groote, P., Lamblin, N., Mouquet, F., et al. (2004). Impactul diabetului zaharat asupra supravieţuirii pe termen lung la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Eur Heart J, 25, 656-662.

Dries, DL, Sweitzer, NK, Drazner, MH, et al. (2001). Impactul prognostic al diabetului zaharat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în funcţie de etiologia disfuncţiei sistolice ventriculare stângi. J Am Coll Cardiol, 38, 421-428.

Flaherty, JD şi Davidson, CJ (2005). Diabet şi revascularizare coronariană. JAMA, 293, 1501-1508.

Nesto, RW (2004). Corelaţia dintre bolile cardiovasculare şi diabetul zaharat. Am J Med, 116 (supliment 5A), 11S-22S.

Waller, BF, Palumbo, PJ, Lie, JT şi colab. (1980). Starea arterelor coronare la necropsie în diabetul zaharat cu debut după 30 de ani. Am J Med, 69, 498-506.

Moreno, PR, Murcia, AM, Palacios, IF, et al. (2000). Compoziţia coronariană şi infiltrarea macrofagelor în specimenele de aterectomie de la pacient cu diabet zaharat. Circulation, 102, 2180-2184.

Nicholls, SJ, Tuzcu, EM, Kalidindi, S., et al. (2008). Efectul diabetului zaharat asupra progresiei aterosclerozei coronariene şi remodelării arteriale. J Am Coll Cardiol, 52, 255-262.

MacDonald, MR, Petrie, MC, Hawkins, NM, şi colab. (2008). Diabet, disfuncţie sistolică a ventriculului stâng şi insuficienţă cardiacă cronică. Eur Heart J, 29, 1224-1240.

van Heerebeek, L., Hamdani, N., Handoko, L., et al. (2008). Rigiditatea diastolică a inimii diabetice în deficienţă. Circulation, 117, 43-51.

Lee, TS, Satlsman, KA, Ohashi, H., et al. (1989). Activarea proteinei kinazei C prin creşterea concentraţiei de glucoză: propunerea unui mecanism în dezvoltarea complicaţiilor vasculare diabetice. Proc Natl Acad Sci USA, 86, 5141-5145.

Berg, TJ, Snorgaard, O., Faber, J., et al. (1999). Nivelurile serice ale produselor finale de glicaţie avansată sunt asociate cu funcţia diastolică a ventriculului stâng la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1. Diabetes Care, 22, 1186-1190.

Grundy, SM, Benjamin, IJ, Burke, GL şi colab. (1999). Diabet şi boli cardiovasculare: o declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la American Heart Association. Circulation, 100, 1134-1146.

Gheorghiade, M., & Pang, PS (2009). Sindroame de insuficienţă cardiacă acută. J Am Coll Cardiol, 53, 557-573.

Cotter, G., Metzkor, E., Kaluski, E., şi colab. (1998). Studiu randomizat cu doze mari de izosorbid dinitrat plus doze mici de furosemid versus doze mari de furosemid plus doze mici de izosorbid dinitrat în edem pulmonar sever. Lancet, 351, 389-393.

Abraham, WT, Adams, KF, Fonarow, GC şi colab. (2005). Mortalitatea în spital la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută compensată care necesită medicamente vasoactive intravenoase:

o analiză din Registrul de insuficienţă cardiacă decompensată acută (ADHERE). J Am Coll Cardiol, 46, 57-64.

Anchetatori, VMAC (2002). Nesiritidă intravenoasă versus nitroglicerină pentru tratamentul insuficienţei cardiace congestive decompensate. JAMA, 287, 1531-1540.

Sackner-Bernstein, JD, Skopicki, HA şi Aaronson, KD (2005). Risc de înrăutăţire a funcţiei renale cu nesiritidă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată. Circulaţie, 111, 1487-1491.

Schultz, R., Rose, J., Martin, C., şi colab. (1993). Dezvoltarea hibernarii miocardice pe termen scurt. Circulation, 88, 684-695.

Felker, GM, Benza, RL, Chandler, AB şi colab. (2003). Etiologia insuficienţei cardiace şi răspunsul la milrinonă în insuficienţa cardiacă decompensată: rezultate din studiul OPTIME-CHF. J Am Coll Cardiol, 41, 997-1003.

Schmieder, RE (2005). Mecanisme pentru beneficiile clinice ale blocantelor receptorilor de angiotensină II. Am J Hypertension, 18, 720-730.

Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace (HOPE). (2000). Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu risc crescut. N Engl J Med, 342, 145-153.

Anchetatorii EUROPA. (2003). Eficacitatea perindoprilului în reducerea evenimentelor cardiovasculare în rândul pacienţilor cu boală coronariană stabilă: studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 362, 782-788.

Anchetatorii ONTARGET. (2008). Telmisartan, ramipril sau ambele la pacienţii cu risc crescut de evenimente vasculare. N Engl J Med, 358, 1547-1559.

O'Keefe, JH, Wetzel, M., Moe, RR, şi colab. (2001). Un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei ar trebui să fie terapia standard pentru pacienţii cu boală aterosclerotică? J Am Coll Cardiol, 37, 1-8.

Rutherford, JD, Pfeffer, MA, Moye, LA, et al. (1994). Efectele captoprilului asupra evenimentelor ischemice după infarctul miocardic. Rezultatele studiului de supravieţuire şi mărire ventriculară. SALVAŢI anchetatorii. Tiraj, 90, 1731-1738.

Nishioka., şi colab. (2007). Eplerenona atenuează fibroza miocardică la şoarecele hipertensiv indus de angiotensină II. J Cardiovasc Pharmacol, 49, 261-268.

Seed, A., şi colab. (2007). Efectele neuroumorale ale noului inhibitor de renina activ pe cale orală, aliskiren, în insuficienţa cardiacă cronică. Euro J Heart Fail, 9, 1120-1127.

Gattis, WA, O'Connor, CM, Gallup, DS, et al. (2004). Iniţierea carvedilolului înainte de externare la pacienţii internaţi pentru insuficienţă cardiacă decompensată. J Am Coll Cardiol, 43, 1534-1541.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, şi colab. (2007). Utilizarea carvedilolului la externare la pacienţii spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă este asociată cu o supravieţuire îmbunătăţită. Am Heart J, 153, 82e1M-82e11.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, şi colab. (2008). Influenţa continuării sau retragerii beta-blocantelor asupra rezultatelor la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 52, 190-199.

Anchetatorii CIBIS-II. (1999). Studiul II al bisoprololului insuficienţei cardiace (CIBIS-II): un studiu randomizat. Lancet, 353, 9-13.

Cleland, JG, Alamgir, F., Nikitin, NP, şi colab. (2001). Care este managementul medical optim al insuficienţei cardiace ischemice? Prog Cardiovasc Dis, 43, 433-455.

Anchetatorii Capricorn. (2001). Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet, 357, 1385-1390.

Bristow, MR, Anderson, FL, Port, JD, şi colab. (1991). Diferenţele în mecanismele neuroefectoare beta-adrenergice în cardiomiopatia dilatativă ischemică versus idiopatică. Circulation, 84, 1024-1039.

Bristol, MR (2000). Blocarea receptorilor beta-adrenergici în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 101, 558-569.

Panelul de experţi NCEP. (2001). Rezumat executiv al celui de-al treilea raport al grupului de experţi al grupului naţional de educaţie privind colesterolul (NCEP) privind detectarea, evaluarea şi tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulţi (panoul III de tratament pentru adulţi). JAMA, 285, 2486-2497.

Sacks, FM, Pfeffer, MA, Moye, LA, et al. (1996). Efectul pravastatinei asupra evenimentelor coronariene după infarct miocardic la pacienţii cu niveluri medii de colesterol. N Engl J Med, 335, 1001-1009.

Kjekshus, J., Pedersen, TR, Olsson, AG, et al. (1997). Efectele simvastatinei asupra incidenţei insuficienţei cardiace la pacienţii cu boală coronariană. J Card Fail, 3, 249-254.

Khush, KK, Waters, DD, Bittner, V., şi colab. (2007). Efectul dozei mari de atorvastatină asupra spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă. Circulation, 115, 576-583.

Scirica, BM, Morow, DA, Cannon, CP, et al. (2006). Terapia intensivă cu statine şi riscul de spitalizare pentru insuficienţă cardiacă după un sindrom coronarian acut în studiul PROVE IT-TIMI 22. J Am Coll Cardiol, 47, 2326-2331.

Go, AS, Lee, WY, Yang, J. şi colab. (2006). Terapia cu statine şi riscurile de deces şi spitalizare în insuficienţa cardiacă cronică. JAMA, 296, 2105-2111.

Foody, JM, Shah, R., Galusha, D. şi colab. (2006). Statine şi mortalitate în rândul pacienţilor vârstnici internaţi cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 113, 1086-1092.

Fukuta, H., Sane, DC, Brucks, S., et al. (2005). Terapia cu statine poate fi asociată cu o mortalitate mai mică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică. Circulation, 112, 357-363.

Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., et al. (2007). Rosuvastatina la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă sistolice. N Engl J Med, 357, 2248-2261.

Anchetatorii GISSI-HF. (2008). Efectul rosuvastatinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Lancet, 372, 1231-1239.

Anchetatorii GISSI-Prevenzione. (1999). Suplimentarea alimentară cu acizi graşi polinesaturaţi n-3 şi vitamina E după infarct miocardic. Lancet, 354, 447-455.

Yamagishi, K., Iso, H., Date, C., şi colab. (2008). Peşte, acizi graşi polinesaturaţi n-3 şi mortalitate din cauza bolilor cardiovasculare într-o cohortă naţională de bărbaţi şi femei japoneze. J Am Coll Cardiol, 52, 988-996.

Anchetatorii GISSI-HF. (2008). Efectul acizilor graşi polinesaturaţi n-3 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Lancet, 372, 1223-1230.

Smith, SC, Allen, J., Blair, SN, et al. (2006). Ghidurile AHA/ACC pentru prevenirea secundară pentru pacienţii cu boli coronariene şi alte boli vasculare aterosclerotice. J Am Coll Cardiol, 47, 2130-2139.

Yusuf, S., Zhao, F., Mehta, SR, şi colab. (2001). Efectele clopidogrelului în plus faţă de aspirina la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med, 345, 494-502.

MacIntrye, IM, Jhund, PS şi McMurray, JV (2005). Aspirina inhibă răspunsul vasodilatator acut arterial şi venos la captopril la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Cardiovasc Drugs Ther, 19, 261-265.

Hays, AG, Sacco, RL, Rundek, T., et al. (2006). Disfuncţia sistolică a ventriculului stâng şi riscul de accident vascular cerebral ischemic la o populaţie multietnică. Stroke, 37, 1715-1719.

Cleland, JGF, Findlay, I., Jafri, S., et al. (2004). Studiul warfarină/aspirina în insuficienţa cardiacă. Am Heart J, 148, 157-164.

Cokkinos, DV, Haralabopoulos, GC, Kostis, JB, et al. (2006). Eficacitatea terapiei antitrombotice în insuficienţa cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 8, 428-432.

Jones, RH, Velazquez, EJ, Michler, RE, et al. (2009). Chirurgie de bypass coronarian cu sau fără reconstrucţie ventriculară chirurgicală. N Engl J Med, 360, 1705-1717.

Tsuyuki, RT, Shrive, FM, Galbraith, D. şi colab. (2006). Revascularizare la pacientii cu insuficienta cardiaca. Can Med Assoc J, 175, 361-373.

Steg, PG, Kerner, A., Van de Werf, F., et al. (2008). Impactul revascularizării în spital cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare şi insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 118, 1163-1171.

Hochman, JS, Sleeper, LA, Webb, JS şi colab. (2006). Revascularizare precoce şi supravieţuire pe termen lung în şocul cardiogen care complică infarctul miocardic acut. JAMA, 295, 2511-2515.

Adăugaţi Flaherty, JD, Rossi, JS, Fonarow, GC şi colab. (2009). Influenţa angiografiei coronariene asupra utilizării terapiilor la pacienţii cu sindroame de insuficienţă cardiacă acută: constatări din OPTIMIZE-HF. Am Heart J, 157, 1018-1025.

Zipes, DP, Camm, AJ, Borggrefe, M., et al. (2006). Ghidurile ACC/AHA/ESC 2006 pentru managementul pacienţilor cu aritmii ventriculare şi prevenirea morţii subite cardiace: un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association şi al comitetului Societăţii Europene de Cardiologie pentru ghiduri de practică. J Am Coll Cardiol, 48, e247-e346.

McAlister, FA, Ezekowitz, J., Hooton, N., et al. (2007). Terapia de resincronizare cardiacă pentru pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng: o revizuire sistematică. JAMA, 297, 2502-2514.

Trichon, BH, Felker, GM, Shaw, LK şi colab. (2003). Relaţia dintre frecvenţa şi severitatea insuficienţei mitrale cu supravieţuirea la pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng şi insuficienţă cardiacă. Am J Cardiol, 91, 538-543.

Acker, MA, Bolling, S., Shemin, RJ, et al. (2006). Chirurgia valvei mitrale în insuficienţa cardiacă: perspective din studiul clinic Acorn. J Thorac Cardiovasc Surg, 132, 568-577.

Bishay, ES, McCarthy, PM, Cosgrove, DM şi colab. (2000). Chirurgia valvei mitrale la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă. Eur J Cardiothorac Surg, 17, 213-221.

Webb, JG, Harnek, J., Munt, BI, şi colab. (2006). Anuloplastie mitrală percutanată transvenoasă. Circulation, 113, 851-855.

Fedak, PWM, McCarthy, PM şi Bonow, RO (2008). Concepte şi tehnologii în evoluţie în repararea valvei mitrale. Circulation, 117, 963-974.

Athanasuleas, CL, Buckberg, GD, Stanley, AWH şi colab. (2004). Restaurarea ventriculară chirurgicală în tratamentul insuficienţei cardiace congestive datorată dilataţiei ventriculare post-infarct. J Am Coll Cardiol, 44, 1439-1445.

Velazquez, EJ, Lee, KL, O'Connor, CM, et al. (2007). Motivul şi designul tratamentului chirurgical pentru insuficienţa cardiacă ischemică (STICH). J Thorac Cardiovasc Surg, 134, 1540-1547.

# CAPITOLUL 24

## Insuficienţa cardiacă ca o consecinţă a cardiomiopatiei dilatate

Biykem Bozkurt

Termenul „cardiomiopatie dilatată" (DCM) se referă la un spectru de afecţiuni miocardice eterogene (Tabelul 24-1) care sunt caracterizate prin dilatare ventriculară şi contractilitate miocardică deprimată în absenţa condiţiilor anormale de încărcare (cum ar fi hipertensiunea sau boala valvulară) sau boala cardiacă ischemică suficientă pentru a provoca afectarea cardiopatiei globale. cel mai mare grup de tulburări miopatice care sunt responsabile de insuficienţa cardiacă sistolice. Într-adevăr, peste 75 de boli specifice pot produce un fenotip cardiomiopatic dilatat. Astfel, DCM poate fi considerată calea comună finală pentru o multitudine de tulburări cardiace care fie lezează muşchiul inimii, fie, alternativ, perturbă capacitatea miocardului de a genera forţă şi, ulterior, de a provoca dilatarea camerei.

În practica clinică şi studiile multicentrice recente în insuficienţa cardiacă, cauza insuficienţei cardiace a fost adesea clasificată în două categorii: cardiomiopatie ischemică şi nonischemică, iar termenul „DCM" a fost folosit în mod interschimbabil cu „cardiomiopatie nonischemică". Deşi această abordare poate fi practică, are anumite dezavantaje. Nu reuşeşte să recunoască faptul că termenul „cardiomiopatie nonischemică" poate include cardiomiopatii datorate supraîncărcării de volum sau presiune – cum ar fi hipertensiunea sau boala valvulară a inimii – care nu sunt acceptate în mod convenţional sub definiţia DCM.1

## EPIDEMIOLOGIA CARDIOMIOPATIEI DILATATE

Incidenţa raportată a DCM variază anual între 5 şi 8 cazuri la 100.000 de locuitori. Incidenţa adevărată poate fi subestimată din cauza subraportării sau subdetectării cazurilor asimptomatice de DCM, care pot apărea la 50% până la 60% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În cele mai multe studii multicentre, randomizate în insuficienţă cardiacă, aproximativ 30% până la 40% dintre pacienţii înscrişi au cardiomiopatie dilatată neischemică.2-3 Conform Registrului naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHERE), una dintre cele mai mari baze de date privind insuficienţa cardiacă acută, 47% dintre pacienţii internaţi în spitalul cu prevalenţă insuficienţă cardiacă non-ischemică de vârstă4. de DCM în Statele Unite este în medie de 36 de cazuri la 100.000 de locuitori şi DCM reprezintă 10.000 de decese anual.5

Comparativ cu albii, afro-americanii au aproape o creştere de trei ori a riscului de a dezvolta DCM. Acest risc crescut de a dezvolta DCM la afro-americani nu se explică prin diferenţele de hipertensiune arterială, fumatul de ţigară, consumul de alcool sau factori socioeconomici.6 Mai mult, afro-americanii au un risc de aproximativ 1,5 până la 2,0 ori mai mare de a muri din cauza DCM în comparaţie cu albii de vârstă egală cu DCM. Deşi nu se cunosc motivele pentru aceste diferenţe, există mai multe explicaţii potenţiale, inclusiv diferenţe în predispoziţia genetică, cauza insuficienţei cardiace, numărul de factori de risc pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace, rata de progresie a insuficienţei cardiace, accesul la îngrijiri medicale şi/sau diferenţele de răspuns la terapie. Date recente din cel de-al doilea studiu privind insuficienţa cardiacă vasodilatatoare (V-HeFT II),7 Evaluarea beta-blocantelor trial de supravieţuire8 şi Studiile privind disfuncţia ventriculară stângă (SOLVD)9 sugerează că pacienţii afro-americani cu insuficienţă cardiacă ar putea să nu beneficieze de dozele utilizate în mod obişnuit ale terapiilor recomandate în prezent în aceeaşi măsură.

**TABELUL 24—1 I Cauzele cardiomiopatiei dilatate**

**Idiopat**

Cardiomiopatie dilatată idiopatică

Displazia ventriculară dreaptă aritmogenă idiopatică

**Familial (ereditar)**

Autozomal dominant

cromozomiale X

Polimorfism

**Toxic**

Etanol

Cocaină

Adriamicină

Exces de catecolamine

Fenotiazine, antidepresive

Cobalt

monoxid de carbon

Duce

Litiu

Ciclofosfamidă

Methysergide

**Inflamator: Cauză infecţioasă**

Virale (virusul coxsackie, parvovirusul, adenovirusul, echovirusul, virusul gripal, HIV)

Spirochete (leptospiroza, sifilis)

Protozoare (boala Chagas, toxoplasmoza, trichineloza)

**Inflamator: Cauză neinfecţioasă**

Boli vasculare de colagen (sclerodermie, lupus eritematos, dermatomiozită, artrită reumatoidă)

Kawasaki

Miocardită de hipersensibilitate

**Cardiomiopatie dobândită diverse**

Cardiomiopatie postpartum

Obezitatea

**Metabolice/Nutriţionale**

Tiamina

Pelagra Kwashiorkor

Scorbut

Hipervitaminoza D

Deficitul de seleniu

Deficitul de carnitină

**Endocrin**

Diabet zaharat

Acromegalie

Tireotoxicoza

Mixedemul

uremie

boala Cushing

Feocromocitom

**Dezechilibrul electrolitic**

Hipofosfatemia

Hipocalcemie

**Agenţi fiziologici**

tahicardie

Insolaţie

Hipotermie

Radiaţia

**Tulburări autoimune**

Studiile ulterioare vor fi utile pentru a defini rolul genului în dezvoltarea şi prognosticul DCM.

Înaintarea în vârstă este un factor de risc pentru mortalitatea în insuficienţă cardiacă. După cum sa raportat în registrul SOLVD, riscul de deces la 1 an pentru o persoană cu vârsta peste 64 de ani cu insuficienţă cardiacă a fost de 1,5 ori mai mare decât pentru subiecţii care aveau mai puţin de 64 de ani.

Vârsta înaintată a fost raportată ca un factor de risc independent 373 pentru mortalitatea în DCM în mai multe studii.19 Într-adevăr, Sugrie şi colab. au raportat că riscul relativ de deces din cauza DCM I creşte cu 0,59 la fiecare 10 ani de vârstă. a insuficienţei cardiace CH 24 şi a DCM sa îmbunătăţit semnificativ în ultimii 20 de ani.21 jp

Prevalenţa, cauza şi prognosticul cardiomiopatiei dilatative pot diferi în funcţie de locaţia geografică şi socio-demografia populaţiilor afectate. De exemplu, în ţările occidentale dezvoltate, cardiomiopatia neischemică dilatată reprezintă aproximativ 30% până la 40% din populaţia cu insuficienţă cardiacă gj, dintre care cardiomiopatia idiopatică este cea mai frecventă cauză. Prevalenţa DCM în Japonia pare să fie de aproximativ jumătate, iar în Africa şi America Latină aproximativ dublu faţă de cea a populaţiilor occidentale.22 Pe măsură ce populaţiile trec prin tranziţii epidemiologice, socioeconomice şi modificări de îngrijire a sănătăţii, caracteristicile DCM vor continua să se schimbe. Eşecul tratamentului şi eradicarea SIDA la nivel global şi în special în Africa, prevalenţa în creştere a abuzului de etanol sau de substanţe în ţările occidentale, dezvoltarea obezităţii, noile tendinţe

metabolice şi alimentare în America de Nord şi succesul în tratamentul bolilor protozoare în America Latină vor continua să joace un rol dinamic în epidemiologia DCM.

o

**ISTORIA NATURALĂ A DILATĂRII |**

**CARDIOMIOPATIE**

Istoria naturală a DCM nu este bine stabilită din două motive: în primul rând, după cum s-a menţionat la început, DCM reprezintă un spectru eterogen de tulburări miocardice care pot progresa fiecare în ritmuri diferite23, iar în al doilea rând, debutul bolii poate fi insidios, în special în cazul cardiomiopatiilor dilatate familiale şi/sau idiopatice. Într-adevăr, aproximativ 4% până la 13% dintre pacienţii cu DCM vor avea disfuncţie ventriculară stângă (LV) asimptomatică şi dilatare VS. Pentru aceşti pacienţi, prognosticul general este neclar. Cu toate acestea, odată ce pacienţii cu DCM devin simptomatici, dovezile disponibile sugerează că prognosticul este relativ prost, cu 25% mortalitate la 1 an şi 50% mortalitate la 5 ani (Figura 24-1).19 Cauza morţii pare să fie în primul rând insuficienţa pompei la aproximativ 70% dintre pacienţii cu DCM, în timp ce pacienţii cu moarte subită cardiacă reprezintă aproximativ 0% din toate decesele cu DCM3. Cu toate acestea, trebuie recunoscut faptul că multe dintre studiile de istorie naturală ale DCM au fost efectuate înainte ca inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) şi P-blocantele să fie utilizaţi în mod obişnuit. Studii mai recente sugerează că prognosticul pentru pacienţii cu DCM şi dilatarea uşoară a VS poate fi mai favorabil, reflectând probabil un diagnostic mai precoce şi un tratament mai bun.20 Mai mult, trebuie recunoscut că aproximativ 25% dintre pacienţii cu DCM cu debut recent al simptomelor de insuficienţă cardiacă se vor îmbunătăţi spontan, inclusiv pacienţii care au fost trimişi pentru transplant cardiac. decompensarea au în general şanse mai mici de recuperare.24

După cum se arată în caseta 24-1, există o serie de alţi parametri care prezic un prognostic prost la pacienţii cu DCM, inclusiv mărirea ventriculului stâng şi drept, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng şi drept, galop S3 persistent, insuficienţă cardiacă dreapta, presiuni de umplere crescute ale VS, insuficienţă mitrală moderată până la severă, hipertensiune pulmonară degreculară la primul sau al doilea bloc de ECG la ventricul stâng. bloc de ramură sau întârziere marcată a conducerii intraventriculare, tahicardie ventriculară recurentă, variabilitate redusă a frecvenţei cardiace, potenţiale tardive ale QRS în semnalul EKG mediu, miocitoliza

ra

>

£

Z3 CO

FIGURA 24-1 Supravieţuirea pacienţilor cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică în şapte serii publicate (A la G). n = numărul de pacienţi înscrişi. Pentru a identifica fiecare serie specifică, vă rugăm să consultaţi articolul lui Dec şi Fuster.26 (Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1994;331:1564-1575, reprodus cu permisiunea New England Journal of Medicine.)

**CASETA 24—1 Factori care prezic un prognostic prost la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată**

Mărirea ventriculului stâng

Mărirea ventriculului drept

Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng şi drept

Presiuni de umplere LV ridicate

Galop S3 persistent Insuficienţă cardiacă pe partea dreaptă Hipertensiune pulmonară

Insuficienţă mitrală moderată până la severă

Constatări ECG: bloc atrioventricular de gradul I sau II sau LBBB

Tahicardie ventriculară recurentă

Variabilitatea ritmului cardiac redus

Potenţialele tardive ale QRS în semnalul EKG mediu

Miocitoliza la biopsie endomiocardică

Niveluri crescute de neurohormoni (BNP, NE, PRA şi ET-1)

Niveluri crescute de citokine (TNF-a şi IL-6)

Creşterea nivelurilor serice de CK/MB, troponina T, troponina I Consumul maxim de oxigen <10-12 mL/kg/min Răspuns contractil redus cu dobutamina Sodiu seric <137 mmol/L

Clasa avansată a Asociaţiei Inimii din New York

Vârsta avansată (>64 ani)

la biopsia endomiocardică, niveluri crescute de neurohormoni (norepinefrină, activitate renină plasmatică, peptidă natriuretică atrială, peptidă natriuretică cerebrală şi endotelină-1), niveluri crescute de citokine (factor de necroză tumorală a şi interleukină-6), creştere persistentă a markerilor de moarte ai celulelor T miocardice şi creşterea nivelului seric al miocardiei. Creatin kinaza MB2/MB1 consum maxim de oxigen mai mic de 10 până la 12 ml/kg/min, sodiu seric mai mic de 137 mmol/L, clasa New York Heart Association, vârsta peste 64 de ani şi răspunsul contractil redus cu dobutamina. nu este uşor de apreciat. În cele

din urmă, trebuie subliniat că afecţiunile comorbide, precum diabetul şi hipertensiunea, cresc riscul de a dezvolta insuficienţă cardiacă de aproximativ cinci ori.

Cardiomiopatie ischemică versus dilatată

În practica generală şi studiile de cercetare clinică, termenul „cardiomiopatie ischemică" este definit ca cardiomiopatie datorată bolii cardiace ischemice. Clasificarea cardiomiopatiilor propusă de grupul operativ OMS/ISFC în 1995,1 defineşte însă cardiomiopatia ischemică ca „o cardiomiopatie dilatată cu performanţă contractilă afectată care nu se explică prin amploarea bolii coronariene sau a leziunii ischemice" rezervată procesului de remodelare a miocardului neinfarct. În acest capitol, vom folosi termenul „cardiomiopatie ischemică" definit ca cardiomiopatie datorată bolii cardiace ischemice, mai degrabă decât definiţia grupului operativ OMS/ISFC.

Studiile clinice existente sugerează că pacienţii cu cardiomiopatie dilatată idiopatică au o mortalitate totală mai scăzută.25 Riscul de moarte subită cardiacă, totuşi, pare a fi relativ mai mare la pacienţii cu DCM în unele studii.25 Beneficiul tratamentului diferenţial observat la pacienţii cu DCM în comparaţie cu pacienţii cu cardiomiopatie ischemică care a fost observat la mai multe medicamente randomizate, cum ar fi trigoronă27 fie diferenţele terapeutice între insuficienţa cardiacă ischemică şi nonischemică. Rapoarte anterioare similare privind diferenţele de supravieţuire cu p-blocante28 sau amlodipină29 la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată, dar nu ischemică, nu au fost reproduse în studiile ulterioare randomizate la scară largă2-28, în care beneficiul a fost similar atât la pacienţii cu insuficienţă cardiacă ischemică, cât şi la pacienţii neischemic. Acest lucru a ridicat întrebarea dacă există cu adevărat o diferenţă în răspunsul la tratament în funcţie de cauza insuficienţei cardiace. Pe de altă parte, absenţa unei definiţii riguroase a „insuficienţei cardiace nonischemice" în multe studii poate explica această discrepanţă şi poate face interpretarea rezultatelor dificilă. Studii ulterioare pentru a clarifica efectele cauzei insuficienţei cardiace ar putea fi deosebit de importante pentru a obţine beneficii suplimentare ale tratamentului în plus faţă de strategiile de tratament convenţionale care vizează insuficienţa cardiacă ca o singură entitate de boală.

FIziopatologie

Cardiomiopatia dilatată poate fi privită ca o tulburare progresivă iniţiată după un „eveniment indice" care fie dăunează muşchiului inimii, cu o pierdere rezultată a miocitelor cardiace funcţionale, fie perturbă, alternativ, capacitatea miocardului de a genera forţă, împiedicând astfel inima să se contracte în mod normal. Acest eveniment indice poate avea un debut brusc, ca în cazul expunerii acute la toxine, sau poate avea un debut gradual sau insidios, ca în cazul presiunii hemodinamice sau suprasolicitarii de volum, sau poate fi ereditar, ca în cazul multor cardiomiopatii familiale. Indiferent de natura evenimentului instigator, caracteristica care este comună fiecăruia dintre aceste evenimente index este că toate, într-un fel, produc o scădere a capacităţii de pompare a inimii. Anomaliile anatomice şi fiziopatologice care apar în remodelarea VS sunt discutate în Capitolul 15. Pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă au, în general, dilatarea tuturor celor patru camere ale inimii

(Figura 24-2). În ciuda faptului că există subţierea peretelui VS la pacienţii cu DCM, există o hipertrofie masivă la nivelul inimii intacte şi la nivelul miocitului cardiac, care are un aspect caracteristic alungit care se observă în miocitele obţinute din inimi supuse unei suprasolicitari cronice de volum (Figura 24-3). Arterele coronare sunt de obicei normale în DCM, deşi trebuie subliniat că „cardiomiopatiile ischemice" în stadiu terminal pot avea şi un fenotip dilatat. Valvele cardiace sunt anatomic normale; cu toate acestea, există de obicei dilatare tricuspidiană şi inelară mitrală din cauza măririi cavităţii,

distorsiunea aparatului subvalvular şi întinderea muşchilor papilari dând naştere la regurgitare valvulară. Trombii intracavitari sunt frecventi de obicei în apexul ventricular.

Boli miocardice care se prezintă sub formă de cardiomiopatie dilatată

După cum se arată în Figura 24-4, cele mai frecvente cauze ale DCM sunt idiopatice, alcoolice/toxice, inflamatorii, familiale şi diverse (cauze inflamatorii neinfecţioase, dobândite, metabolice şi nutriţionale). Cu toate acestea, trebuie recunoscut faptul că prevalenţa exactă a diferitelor forme de cardiomiopatie dilatativă va varia în funcţie de demografia populaţiei de pacienţi. În secţiunea care urmează, vom trece în revistă diferitele cauze specifice care duc la dezvoltarea DCM.

Cardiomiopatie dilatată idiopatică

Deşi termenul „cardiomiopatie dilatată idiopatică" a devenit sinonim cu cel de cardiomiopatie dilatată în unele cuvinte ale insuficienţei cardiace, termenul „idiopatic" a fost

iniţial destinat să caracterizeze subgrupul de pacienţi cu DCM la care nu a fost evidentă nicio cauză etiologică cunoscută pentru dilatarea ventriculară şi contractilitatea miocardică deprimată. Cu toate acestea, odată cu creşterea sofisticarii testelor de diagnosticare, clinicienii au devenit conştienţi de faptul că multe cazuri de aşa-numită cardiomiopatie dilatată idiopatică pot apărea ca rezultat al mutaţiilor moştenite şi/sau spontane ale genelor care reglează structura şi/sau funcţia cardiacă, cum ar fi genele pentru proteinele citoscheletice, sau ca o consecinţă a hipertensiunii arteriale sau a bolii autoimune, a bolii nediagnosticate virale sau a bolii autoimune. expunere. Cu toate acestea, în contextul prezentului capitol, folosim terminologia cardiomiopatiei dilatative idiopatice pentru a ne referi la acei pacienţi cu DCM a căror cauză etiologică rămâne necunoscută. După cum se arată în Figura 24-4, cardiomiopatia dilatată idiopatică reprezintă cel mai mare subgrup de pacienţi cu DCM; cu toate acestea, după cum sa menţionat anterior, este probabil ca proporţia de pacienţi cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică să scadă odată cu o sofisticare crescută a testelor de diagnostic.

Cardiomiopatie familială

Există tot mai multe dovezi că multe cazuri de cardiomiopatii dilatate „idiopatice" diagnosticate anterior au o bază genetică. Se estimează că cel puţin 20% până la 30% din

cazurile de cardiomiopatie dilatativă sunt familiale. Acest subiect este discutat în detaliu în capitolul 27.

Cardiomiopatie alcoolică/toxică

Cardiomiopatie alcoolică. Alcoolismul cronic este una dintre cele mai importante cauze ale cardiomiopatiei dilatative în lumea occidentală.30 Se estimează că două treimi din populaţia adultă consumă alcool într-o oarecare măsură şi mai mult de 10% sunt consumatori intensi. În Statele Unite, la ambele sexe şi la toate rasele, consumul intens de alcool pe termen lung (de orice tip de băutură) a fost citat drept principala cauză a unei cardiomiopatii dilatative nonischemice de către unii investigatori.30 O mare proporţie de alcoolici cronici demonstrează afectarea funcţiei cardiace. Diagnosticul clinic al cardiomiopatiei alcoolice poate fi pus atunci când disfuncţia şi dilatarea biventriculară sunt observate în mod persistent la un băutor intens, în absenţa altor cauze cunoscute pentru boala miocardică. Astfel diagnosticul de cardiomiopatie alcoolică rămâne un diagnostic de excludere. Prevalenţa cardiomiopatiei alcoolice este variabilă şi variază de la 23% la 40%. Cardiomiopatia alcoolică apare cel mai frecvent la bărbaţii cu vârste cuprinse între 30 şi 55 de ani, care au fost mari consumatori de alcool de mai mult de 10 ani. Femeile reprezintă aproximativ 14% din cazurile de cardiomiopatie alcoolică, dar femeile pot fi mai vulnerabile la dezvoltarea cardiomiopatiei legate de alcool, deoarece s-a raportat că cardiomiopatia alcoolică se dezvoltă la femeile cu o expunere totală mai mică la alcool în comparaţie cu bărbaţii30.

**376 de bărbaţi şi femei afro-americani în comparaţie cu bărbaţi şi femei albi cu cardiomiopatie alcoolică. 30 Chiar înainte de insuficienţa cardiacă evidentă E, disfuncţia contractilă a VS poate fi demonstrată la alcoolici. Deşi boala alcoolică cronică a ficatului şi insuficienţa cardiacă de obicei nu sunt observate clinic la acelaşi pacient, pacienţii cirotici pot prezenta disfuncţie CH 24 LV asimptomatică, caz în care fibrilaţia atrială este de obicei manifestarea iniţială de prezentare a disfuncţiei cardiace. Punctul în care aceste anomalii apar pe parcursul vieţii unui individ de băut, astfel încât anomaliile pot fi numite cardiomiopatie dilatativă, nu este bine stabilit şi este foarte individualizat.**

Riscul de a dezvolta cardiomiopatie alcoolică pare să fie legat atât de aportul mediu zilnic de alcool, cât şi de durata consumului de alcool. În general, pacienţii alcoolici care consumă mai mult de 90 g de alcool pe zi (aproximativ şapte până la opt băuturi standard pe zi) timp de mai mult de 5 ani sunt expuşi riscului de a dezvolta cardiomiopatie alcoolică asimptomatică. Pe de altă parte, consumul uşor până la moderat de alcool a fost raportat recent a fi protector împotriva dezvoltării insuficienţei cardiace în populaţia generală. Potrivit Framingham Heart Study, consumul moderat de alcool nu este asociat cu un risc crescut de insuficienţă cardiacă congestivă şi, de fapt, pare a fi protector împotriva dezvoltării insuficienţei cardiace congestive. utilizat cu moderaţie, dar dăunător în altele, mai ales atunci când este utilizat în exces pe perioade mai lungi de timp) sugerează că durata expunerii şi susceptibilitatea genetică individuală joacă un rol important în patogeneză. DCM persistentă se dezvoltă la doar 1% până la 2% dintre consumatorii cronici de alcool,

iar rolul predispoziţiei genetice sau prezenţa unor factori cardiovasculari sinergici precum hipertensiunea sau aritmiile în dezvoltarea cardiomiopatiei legate de alcool nu sunt clare în prezent.

Studiile pe animale de experiment au demonstrat că atât administrarea acută cât şi cronică de etanol afectează contractilitatea cardiacă. Alcoolul are ca rezultat deprimarea acută şi cronică a contractilităţii miocardice chiar şi atunci când este ingerat de indivizi normali în cantităţi consumate în timpul consumului de alcool social.33 Mecanismele compensatorii precum vasodilataţia sau stimularea simpatică pot masca efectele depresive miocardice acute directe ale alcoolului. În ciuda efectelor nocive cunoscute ale alcoolului, a fost dificil să se producă insuficienţă cardiacă la modelele animale în care a fost administrat etanol. Astfel, relaţia directă de cauzalitate dintre consumul de alcool şi dezvoltarea cardiomiopatiei nu a fost demonstrată riguros în modelele experimentale, în ciuda relaţiei clinice de mult recunoscută între consumul de alcool şi dezvoltarea DCM. Fiziopatologia şi progresia cardiomiopatiei alcoolice sunt complexe şi implică modificări în multe aspecte ale funcţiei miocitelor. Mecanismele potenţiale care au fost invocate pentru a explica funcţia miocardică deprimată includ efectele toxice directe ale alcoolului asupra muşchilor striaţi, deoarece majoritatea alcoolicilor au manifestări de miopatie scheletică şi cardiomiopatie. Schimbări ale expresiei relative a lanţului greu al proteinelor contractile a-miozină la p-MHC au fost raportate la modelele animale după expunerea la etanol.30 Alcoolul şi metabolitul său acetaldehida pot provoca, de asemenea, modificări ale homeostaziei celulare a calciului, magneziului sau fosfatului. Efectele toxice ale acetaldehidei sau formarea de esteri etilici ai acizilor graşi pot afecta, de asemenea, fosforilarea oxidativă mitocondrială. În toxicitatea acută a etanolului, pot apărea leziuni ale radicalilor liberi şi/sau ischemie, posibil datorită activităţii crescute a xantinoxidazei sau, respectiv, stimulării p-adrenergice. În plus, etanolul şi metaboliţii săi interferează cu numeroase funcţii membranare şi celulare, cum ar fi transportul

**FIGURA 24-5 Microscopia electronică a cardiomiocitelor la pacienţii cu cardiomiopatie alcoolică evidenţiind prezenţa nucleilor cu mitocondrii acumulate în miezul lor, asociate cu deplasarea cromatinei la periferia nucleului. (Din Bakeeva LE, Skulachev VP, Sudarikova YV, et al. Mitocondriile intră în nucleu [o problemă suplimentară în alcoolismul cronic]. Biochemistry (Mosc) 2001;66(12):1335-1341, reprodus cu permisiunea Biochemistry.)**

şi legarea calciului, respiraţia mitocondrială, metabolismul lipidelor, sinteza proteinelor miocardice, transducţia semnalului şi cuplarea contracţiei excitaţiei.34 Atât probele de autopsie, cât şi de biopsie endomiocardică de la pacienţii cu cardiomiopatie alcoolică dezvăluie umflătură mitocondrială marcată, cu fragmentare a cristelor, umflare a miticulumului endoplasmic în entrado, umflarea mitocondrială. promovând potenţial atacul mitocondriilor de către proteinele nucleare şi atacul ADN-ului nuclear de către proteinele

spaţiului intermembranar mitocondrial35, dezorganizarea citoscheletului şi distrugerea miofibrilelor (Figura 24-5). Mai multe studii sugerează că consumul excesiv de alcool alterează atât producţia şi funcţionarea limfocitelor, cât şi a granulocitelor, ridicând posibilitatea ca leziunile miocardice secundare consumului prelungit de alcool să iniţieze mecanisme autoreactive comparabile cu cele observate în miocardita virală sau idiopatică. Punctul în care modificările mitocondriale, reticulului sarcoplasmatic, proteinei contractile şi homeostazia calciului culminează cu disfuncţia intrinsecă a celulelor este incomplet înţeles. Există mai multe rapoarte timpurii care susţin rolul pierderii miocitelor ca mecanism final care stă la baza disfuncţiei cardiace induse de alcool. Sa raportat că aplicarea factorului de creştere asemănător insulinei (IGF)-1 atenuează efectele apoptotice ale etanolului în culturile primare de celule miocite neonatale.30

Rapoarte recente sugerează că anumite trăsături genetice influenţează apariţia, patogeneza şi progresia cardiomiopatiei alcoolice, ceea ce poate explica variaţiile interindividuale ale sensibilităţii miocardului la afectarea miocardică indusă de alcool. În plus, deficienţele nutriţionale, de obicei deficitul de tiamină, pot juca un rol aditiv la deteriorarea miocardică directă a etanolului. Astfel cardiomiopatia care se dezvoltă în urma consumului cronic de alcool poate fi de origine multifactorială.

Managementul pacienţilor cu cardiomiopatie alcoolică începe cu abstinenţa totală de la alcool, în plus faţă de managementul convenţional al insuficienţei cardiace, aşa cum este descris mai târziu. În prezent, nu există studii de farmacoterapie specifice la pacienţii cu cardiomiopatie alcoolică, altele decât terapia standard a insuficienţei cardiace; cu toate acestea, există numeroase rapoarte care detaliază reversibilitatea disfuncţiei VS depresive după încetarea consumului de alcool.36 Multe programe de insuficienţă cardiacă limitează consumul de băuturi alcoolice la cel mult băutură alcoolică servită zilnic pentru toţi pacienţii cu disfuncţie VS, indiferent dacă cauza este sau nu legată de alcool. insuficienţa cardiacă se ameliorează după abstinenţă.36 Cu toate acestea, prognosticul general rămâne prost, cu o mortalitate de 40% până la 50% în 3 până la 6 ani, dacă pacientul nu este abstinent.30 Supravieţuirea este semnificativ mai scăzută la pacienţii care continuă să bea în comparaţie cu pacienţii cu DCM idiopatică sau pacienţii cu cardiomiopatie alcoolică care se abţin30.

**Cardiomiopatie cu cocaină. Abuzul pe termen lung de cocaină, un medicament care provoacă blocarea recaptării norepinefrinei în sistemul nervos postsinaptic şi posibila eliberare presinaptică de dopamină şi norepinefrină, poate duce la cardiomiopatie dilatativă chiar şi fără prezenţa bolii coronariene, a vasculitei sau a leziunilor miocardice regionale. Aceasta a fost denumită „cardiomiopatie legată de cocaină" şi poate reflectă toxicitatea directă a cocainei asupra miocardului. Funcţia VS deprimată a fost raportată la 4% până la 9% dintre consumatorii asimptomatici de cocaină.38 În mod similar, Om şi colab. au raportat că 18% dintre consumatorii de cocaină care au suferit cateterism cardiac aveau artere coronare normale cu fracţiune de ejecţie scăzută şi hipokinezie globală.39**

Evaluarea cardiovasculară a unui pacient cu abuz de cocaină reflectă de obicei următoarele: Electrocardiograma poate evidenţia creşterea tensiunii QRS, repolarizare precoce, modificări ST-T ischemice sau nespecifice sau unde Q patologice. Pot fi observate episoade de supradenivelare a ST în timpul monitorizării Holter. O ecocardiogramă evidenţiază de obicei hipertrofie VS. Anomaliile de mişcare a peretelui segmentar sugerează de obicei leziuni miocardice; cu toate acestea, după cum sa menţionat anterior, aproximativ 18% dintre pacienţii cu abuz de cocaină manifestă hipokinezie globală şi funcţia miocardică deprimată. Cateterismul cardiac la aceşti pacienţi poate evidenţia coronare normale sau o boală coronariană uşoară nu suficient de semnificativă pentru a explica amploarea disfuncţiei miocardice. Cu toate acestea, ateroscleroza coronariană accelerată, vasculita coronariană, spasmul coronarian sau tromboza coronariană sunt probabil constatări mai frecvente în bolile cardiace legate de cocaină.

Cocaina poate produce disfuncţie VS prin efectele sale toxice directe asupra miocardului prin provocarea spasmului arterial coronarian (şi, prin urmare, ischemiei miocardice) şi prin cauzarea eliberării crescute de catecolamine, care pot fi direct toxice pentru miocitele cardiace. Aceste efecte vor scădea aportul de oxigen miocardic şi pot creşte cererea dacă ritmul cardiac şi tensiunea arterială cresc. Efectele vasoactive ale cocainei se complică în continuare cu agregarea trombocitară sporită, formarea de anticorpi anticardiolipină şi eliberarea endotelială a vasoconstrictorilor puternici, cum ar fi endotelina-1. Reglarea crescută a inhibitorilor de activare a plasminogenului din ţesut, creşterea agregării plachetare şi scăderea fibrinolizei de către cocaină predispun la tromboză coronariană şi/sau la boli microvasculare.38 Miocardita cu limfocite inflamatorii şi eozinofile a fost, de asemenea, raportată la 20% dintre pacienţii care au murit din cauze naturale sau omucidere, la care a fost detectată posibilitatea de hipersensibilitate a cocaritei. din cauza cocainei sau a contaminanţilor asociaţi.40 Alternativ, miocardita poate apărea direct ca răspuns la necroza care este cauzată de cocaină. La pacienţii cu abuz de cocaină au fost raportate focare împrăştiate de necroză a miocitelor, necroză a benzii de contracţie şi focare de fibroză a miocitelor. În plus, studiile experimentale şi rapoartele de cazuri clinice sugerează că cocaina poate provoca, de asemenea, aritmii letale. Cocaina prelungeşte repolarizarea printr-un efect deprimant asupra curentului de potasiu şi poate genera devreme după depolarizări.38

În afară de abstinenţă, se cunosc foarte puţine lucruri despre tratamentul disfuncţiei cardiace induse de cocaină. Într-adevăr, există rapoarte de caz de reversibilitate a funcţiei cardiace după încetarea consumului de droguri. La pacienţii care dezvoltă cardiomiopatie, terapia tradiţională pentru disfuncţia VS este adecvată. Având în vedere că o parte din toxicitatea cocainei este cauzată de excesul de catecolamine şi/sau ischemia miocardică, utilizarea agenţilor P-adrenergici de blocare a părut a fi un tratament logic, atât în ceea ce priveşte prevenirea progresiei ulterioare a bolii, cât şi pentru tratarea aritmiilor ventriculare care sunt predispuse să se dezvolte în acest cadru. În urmă cu două decenii, tratamentul efectelor cardiovasculare induse de cocaină a favorizat utilizarea de P-blocante, în special propranolol. Pe măsură ce utilizarea clinică a propranololului a crescut, au început să iasă la suprafaţă rapoarte de accentuare a hipertensiunii induse de cocaină şi a

ischemiei miocardice, dând vina pe efectele fără opoziţie ale P-blocantelor. Deşi aceste rapoarte au fost izolate, utilizarea de rutină a propranololului şi, ulterior, a tuturor blocanţilor P-adrenergici a scăzut până la punctul în care blocantele P au fost considerate relativ contraindicate în tratarea urgenţelor cardiovasculare induse de cocaină. Rezultatul final este că o întreagă generaţie de agenţi de blocare P-adrenergici puternici şi selectivi a fost trecută cu vederea, atât pentru tratamentul acut, cât şi pentru cel cronic al bolilor cardiace asociate cocainei, din cauza posibilităţii de „efecte neopuse". Accentul tratamentului s-a mutat de la efectele cardiovasculare la combaterea stimulării nervoase centrale. Drept urmare, benzodiazepinele au fost medicamentul de elecţie în tratarea complicaţiilor hiperadrenergice sistemice cerebrovasculare şi ulterioare ale cocainei, iar nitroprusiatul sau fentolamina fiind susţinute pentru efectele vasodilatatoare periferice. Acum devine evident că tratamentul efectelor cardiovasculare ale cocainei ar trebui să implice o abordare multifactorială pentru combaterea atât a sistemului nervos central, cât şi a efectelor vasospastice periferice ale cocainei. În acest sens, agenţii de blocare P-adrenergici, în special agenţii P-blocante cu proprietăţi atât de blocare a cât şi P, cum ar fi labetalolul sau carvedilolul, pot juca un rol important în tratarea cardiomiopatiei sau insuficienţei cardiace cronice asociate cocainei. De asemenea, trebuie remarcat faptul că P-blocantele nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în situaţia acută a sindromului coronarian acut asociat cocainei.

**Antraciclina. Cardiotoxicitatea este un efect secundar bine-cunoscut al mai multor medicamente citotoxice, în special al antraciclinelor şi poate duce la morbiditate pe termen lung (vezi şi capitolul 58). Antraciclinele, cum ar fi doxorubicina (Adriamycin) şi dau-norubicina, produc toxicitate cardiacă, posibil prin creşterea generării de radicali liberi de oxigen, factor de activare a trombocitelor, prostaglandine, histamină, calciu şi metaboliţi hidroxi C-13 sau prin interferarea cu pompa de sodiu şi potasiu din sarcolema şi transportul electron mitocondrial. Formarea de radicali liberi de oxigen care sunt generaţi de căile catalizate de fier pare a fi cea mai importantă cale în patogeneza cardiomiopatiei induse de antracicline, deoarece s-a observat că agenţii de chelare a fierului care împiedică generarea de radicali liberi de oxigen, cum ar fi dexrazoxanul, sunt cardioprotectori. Prognosticul cardiomiopatiei induse de antracicline se referă la durata tratamentului şi la factorii de risc suplimentari preexistenţi pentru leziuni miocardice, cum ar fi radiaţiile, boala coronariană coexistentă şi disfuncţia cardiacă preexistentă. În general, pacienţii cu cardiomiopatie indusă de antracicline au o supravieţuire mai proastă decât cea observată cu DCM idiopatică (Figura 24-6). Prevenirea leziunilor miocardice induse de antracicline prin utilizarea de „captatori" de radicali liberi şi antioxidanţi poate reduce cardiotoxicitatea la unii pacienţi. Alţi agenţi chimioterapeutici în cancerul asociaţi cu complicaţii de toxicitate cardiacă sunt anticorpul monoclonal trastuzumab (Herceptin), ciclofosfamidă în doză mare,**

taxoizi, mitomicina-C, 5-fluorouracil şi interferonii. Spre deosebire de toxicitatea cardiacă indusă de antracicline, disfuncţia cardiacă legată de trastuzumab nu pare să crească cu doza

cumulativă sau să fie asociată cu modificări ultrastructurale ale miocardului şi este în general reversibilă. Acest subiect este discutat mai detaliat în capitolul 58.

**Alte toxine miocardice. În plus faţă de toxinele clasice descrise anterior, aşa cum se arată în Tabelul 24-1, există o serie de alţi agenţi toxici care pot duce la disfuncţia VS şi insuficienţa cardiacă, inclusiv cobaltul şi catecolaminele. Un astfel de agent, efedra, care a fost utilizat în scopul îmbunătăţirii performanţei atletice şi al pierderii în greutate, a fost asociat cu o rată ridicată de rezultate adverse grave, inclusiv disfuncţia sistolica VS, dezvoltarea insuficienţei cardiace şi decesele cardiace, ducând în cele din urmă la interzicerea acestui agent de către Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente.**

Cardiomiopatie indusă de inflamaţie

În ultimii 10 până la 15 ani, au existat dovezi din ce în ce mai mari, care sugerează că inflamaţia şi/sau procesele inflamatorii pot contribui la patogenia generală a cardiomiopatiei dilatative. Mai mult decât atât, există tot mai multe dovezi că proprietăţile biologice ale mediatorilor inflamatori, cum ar fi citokinele proinflamatorii, sunt, de asemenea, suficiente pentru a produce un fenotip cardiac dilatat.41 După cum va fi discutat mai târziu şi în capitolul 11, atât procesele inflamatorii infecţioase, cât şi neinfecţioase pot duce la dezvoltarea DCM. Deşi multe infecţii şi procese neinfecţioase pot avea un impact asupra miocardului şi pot duce tranzitoriu la disfuncţie sistolică şi simptomatologie congestivă, marea majoritate a acestor infecţii şi procese neinfecţioase nu duc la dezvoltarea DCM. Prin urmare, în secţiunea care urmează, ne vom concentra în primul rând asupra acelor stări de boală care sunt considerate a duce la DCM.

Cardiomiopatie indusă de inflamaţie: cauze infecţioase

**Cardiomiopatie virală. Subiectul miocarditei virale este tratat în detaliu în capitolul 31.**

**FIGURA 24-6 Supravieţuirea în funcţie de diferitele cauze ale cardiomiopatiei dilatative. Într-o cohortă de pacienţi cărora li s-a efectuat biopsie endomiocardică ca parte a evaluării insuficienţei cardiace din cauza cardiomiopatiei inexplicabile, în comparaţie cu pacienţii cu cardiomiopatie idiopatică, supravieţuirea semnificativ mai bună la pacienţii cu cardiomiopatie peripartum şi semnificativ mai proastă în rândul pacienţilor cu cardiomiopatie datorată bolii infiltrative, infecţiei HIV şi miocardiopatiei, infecţiei HIV şi miocardiopatiei boli de inima. (Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Cauze fundamentale şi supravieţuire pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie iniţial inexplicabilă. N EnglJ Med 2000;342:1077-1084, reprodus cu permisiunea New England Journal of Medicine.)**

**Sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA). Mai mulţi anchetatori au raportat că există o asociere între SIDA şi cardiomiopatia dilatativă. Recenziile şi studiile publicate înainte de introducerea regimurilor de terapie antiretrovială foarte active au corelat incidenţa şi evoluţia infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) în relaţie cu cardiomiopatia dilatativă atât la copii, cât şi la adulţi. Într-o urmărire ecocardiografică de lungă durată efectuată de Barbaro şi colab.42, 8% dintre pacienţii HIV-pozitivi iniţial asimptomatici au fost diagnosticaţi cu cardiomiopatie dilatativă în timpul urmăririi de 60 de luni. Toţi pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă erau în clasa funcţională III sau IV NYHA. Rata medie anuală de incidenţă a fost de 15,9 cazuri la 1000 de pacienţi. Amploarea imunodeficienţei pacienţilor, aşa cum a fost evaluată prin numărul de CD4, a influenţat incidenţa cardiomiopatiei dilatative; în special, a existat o incidenţă mai mare în rândul pacienţilor cu un număr de CD4 mai mic de 400 de celule pe milimetru cub.**

Ipotezele actuale privind patogeneza cardiomiopatiei asociate cu infecţia cu virusul imunodeficienţei umane includ infecţia celulelor miocardice cu HIV de tip 1 sau coinfecţia cu alte viruşi cardiotropi, autoimunitatea cardiacă postvirală, disfuncţia autonomă, cardiotoxicitatea de la medicamente ilicite şi agenţii farmacologici (cum ar fi analogii de nucleodină şi deficienţii nutriţionale prelungite), imunosupresie. Recent s-a demonstrat că expresia miocardică ţintită a transactivatorului HIV la şoarecii transgenici are ca rezultat cardiomiopatie şi leziuni mitocondriale,43 subliniind rolul infecţiei HIV în sine în cardiomiopatia SIDA. Rolul infecţiei cu HIV de tip 1 a miocitelor cardiace în dezvoltarea cardiomiopatiei dilatative la HIV nu a fost pe deplin caracterizat. Chiar dacă celulele miocardice umane nu sunt cunoscute că exprimă celule CD4, seriile de autopsie ale persoanelor care decedează din cauza bolilor legate de SIDA demonstrează dovezi histologice de miocardită la aproximativ 50% dintre pacienţi.44 Prin tehnici de hibridizare in situ în secţiuni de ţesut cardiac, secvenţele de acid nucleic HIV au fost detectate la 27% dintre pacienţii cu AID2474745tomatici. insuficienţa cardiacă este observată la aproximativ jumătate dintre aceşti pacienţi cu afectare miocardică. În prezent, nu se ştie dacă tratamentul precoce cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi/sau p-blocante va preveni şi/sau întârzia progresia bolii la aceşti pacienţi. Tratamentul pacienţilor cu HIV simptomatic

**FIGURA 24-7 Hibridarea in situ a sondei ARN HIV într-o secţiune de ţesut miocardic obţinut la autopsie de la pacienţii cu SIDA. Există o colorare intensă în interiorul şi în jurul unui miocit. Folosind sonde de acid ribonucleic marcate cu sulf-35, secvenţele de acid nucleic HIV au fost detectate în secţiuni de ţesut cardiac (hematoxilină şi eozină, 400x). (Din Grody WW, Cheng L, Lewis W. Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. Am J Cardiol 1990;66:203-206, reprodus cu permisiunea American Journal of Cardiology.)**

cardiomiopatia este aceeaşi cu tratamentul convenţional pentru pacienţii cu DCM. Prognosticul cardiomiopatiei HIV rămâne prost, cu o rată a mortalităţii de peste 50% în 2 până la 3 ani (vezi Figura 24-6).

**Boala Chagas (vezi şi capitolul 33). Deşi boala Chagas este o cauză relativ neobişnuită a DCM în America de Nord, boala Chagas rămâne o cauză principală de deces în multe zone din America Centrală şi de Sud (vezi capitolul 33). Într-adevăr, 50.000 de oameni mor de boala Chagas în fiecare an.46 Trypanosoma cruzi, organismul cauzator al bolii Chagas se găseşte numai în emisfera vestică, unde infectează în principal mamiferele şi insectele sălbatice şi domestice. Oamenii se implică atunci când vectorii infectaţi infestează casele simple care sunt comune în America Latină. Se estimează că 16 până la 18 milioane de oameni au infecţie cronică cu T cruzi. Programele de control al Chagas din anumite ţări din America de Sud au demonstrat o scădere semnificativă a subiecţilor seropozitivi de la 47,8% la 17,1%, cel mai marcat în rândul copiilor şi adolescenţilor de la 29,9% la 1,9%, sugerând o reducere a transmiterii bolii.46 Există trei faze clinice şi fiziopatologice diferite ale bolii: faza acută, nedeterminată şi cronică. Moartea cardiacă subită poate să apară în timpul fiecărei faze; cu toate acestea, DCM este o manifestare tardivă a bolii şi este observată în general în faza cronică. Boala Chagas acută este de obicei o boală uşoară, cu o rată a letalităţii de mai puţin de 5%. Răspândirea sistemică a paraziţilor de la locul de intrare şi înmulţirea lor iniţială pot fi însoţite de febră, stare generală de rău şi edem ale feţei şi extremităţilor inferioare şi limfadenopatie generalizată şi hepatosplenomegalie. Muşchii, inclusiv inima, sunt adesea puternic parazitaţi, iar miocardita severă se dezvoltă la o proporţie mică de pacienţi. Boala acută se rezolvă spontan pe o perioadă de 4 până la 6 săptămâni la majoritatea pacienţilor, care intră apoi în faza nedeterminată a infecţiei cu T cruzi. În această fază nu există simptome, dar există parazitemii pe tot parcursul vieţii, de grad scăzut, în asociere cu anticorpi la mulţi antigeni T cruzi. Mulţi oameni în această fază au semne subtile de implicare cardiacă sau gastrointestinală cu mult înainte ca boala să devină simptomatică. Majoritatea persoanelor infectate rămân în faza nedeterminată pe viaţă. Cu toate acestea, această stare de purtător poate fi o cauză majoră a transmiterii parazitului asociată cu transfuzii. Boala Chagas cronică simptomatică se dezvoltă la aproximativ 10% până la 30% dintre persoanele infectate, la ani sau chiar decenii după dobândirea infecţiei cu T cruzi. Inima este cel mai frecvent afectată, iar modificările patologice pot include mărirea biventriculară, subţierea pereţilor ventriculari, anevrismele apicale şi trombi murali. Infiltrarea limfocitară larg răspândită este adesea observată în specimenele colorate de ţesut cardiac şi fibroza interstiţială difuză şi atrofia celulelor miocardice. Sistemul de conducere este adesea afectat, rezultând de obicei bloc de ramură dreaptă, bloc fascicular anterior stâng sau bloc atrioventricular complet. Simptomele reflectă disritmiile, cardiomiopatia şi tromboembolismul care se dezvoltă în timp. Moartea rezultă de obicei din tulburări de ritm sau insuficienţă cardiacă progresivă. Prognosticul general pentru pacienţii cu cardiomiopatie Chagas şi insuficienţă cardiacă este prost, cu 50% dintre pacienţi decedând într-o perioadă de 47 de luni. Prezenţa blocului cardiac complet, a**

**fibrilaţiei atriale, a blocului de ramură stângă şi a ectopiei ventriculare complexe generează un prognostic prost.**

Ipoteza principală în ceea ce priveşte patogeneza cardiomiopatiei Chagas este că pacienţii dezvoltă leziuni miocardice progresive din cauza persistenţei paraziţilor şi a răspunsurilor autoimune. 46 Ipoteza neurogenă a cardiomiopatiei Chagas sugerează că neuronii parasimpatici cardiaci sunt afectaţi ireversibil de parazit în timpul fazei acute a bolii. În consecinţă, sistemul nervos simpatic cardiac este neopozitiv, iar efectele cardiotoxice ale unei activări simpatice permanente şi excesive sunt responsabile pentru progresia necruţătoare a leziunilor miocardice. Cu toate acestea, activarea sistemului nervos simpatic şi a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, este un eveniment târziu în istoria naturală a bolii Chagas şi pacienţii cu persistenţă parazitară, dar fără leziuni miocardice segmentare nu au activare neurohormonală.46 Ischemia miocardică şi anomaliile de microcirculaţie coronariană au fost demonstrate, de asemenea, la om, cu modele animale şi la om cu boala Chagas.

Tratamentul farmacologic al infecţiei cu T cruzi rămâne nesatisfăcător. S-a acumulat o vastă experienţă clinică cu două medicamente: benznidazol şi nifurtimox. Ambele scurtează faza acută a infecţiei cu T cruzi şi scad mortalitatea, dar realizează cure parazitologice doar la aproximativ 50% dintre pacienţii trataţi; în plus, aceste medicamente provoacă o toxicitate substanţială.46 În afară de tratamentul infecţiei, tratamentul cardiomiopatiei este acelaşi cu tratamentul convenţional al pacienţilor cu DCM.

Cardiomiopatie indusă de inflamaţie: cauze neinfecţioase

**Miocardită de hipersensibilitate. Hipersensibilitatea la o varietate de agenţi poate duce la reacţii alergice care implică miocardul, caracterizate prin eozinofilie periferică şi o infiltrare perivasculară a miocardului de către eozinofile, limfocite şi histiocite. Aceste infiltrate pot fi asociate ocazional cu necroză. S-a raportat că o varietate de medicamente, cel mai frecvent sulfonamide, peniciline, metildopa şi alţi agenţi precum amfotericina B, streptomicina, fenitoina, izoniazida, toxoidul tetanic, hidroclorotiazida şi clortalidona provoacă miocardită de hipersensibilitate alergică. Majoritatea pacienţilor nu sunt bolnavi clinic, dar pot muri brusc, probabil ca urmare a unei aritmii. Miocardita de hipersensibilitate este recunoscută doar rar clinic, dar poate fi suficientă pentru a produce disfuncţie miocardică globală şi/sau regională detectată prin metode neinvazive. Această entitate este adesea diagnosticată pentru prima dată la examenul post-mortem şi, ocazional, la biopsia endomiocardică.47**

**Lupus eritematos sistemic (LES). Deşi au fost raportate o serie de anomalii cardiace la pacienţii cu LES, dezvoltarea DCM nu este o manifestare proeminentă a acestui proces de boală. Disfuncţia globală a VS a fost raportată la 5%, anomalii de mişcare segmentară a peretelui VS la 4% şi mărirea ventriculului drept la 4% dintre pacienţii cu LES. În general, anomaliile funcţiei cardiace se corelează de obicei cu activitatea bolii. Afectarea miocardică se constată frecvent la autopsie sau la biopsia endomiocardică şi este mai puţin uşor depistată clinic. Leziunile miocardice se**

**caracterizează printr-o creştere a ţesutului conjunctiv interstiţial şi a cicatricilor miocardice. Studii recente sugerează că anomaliile de depolarizare pe semnalul ECG mediu însoţite de dovezi ecocardiografice de umplere anormală a VS pot reflecta prezenţa fibrozei miocardice şi ar putea fi un marker al implicării miocardice subclinice la pacienţii cu LES48. Afectarea cardiacă se poate manifesta prin anomalii ale sistemului de conducere, cum ar fi blocul cardiac atrioventricular complet. Lupusul neonatal se caracterizează în special prin bloc cardiac congenital şi cardiomiopatie, leziuni de lupus cutanat, boală hepatobiliară şi trombocitopenie.**

**Sclerodermie. Dezvoltarea DCM este rară la pacienţii cu sclerodermie. Un studiu ecocardiografic recent a arătat că, deşi nu a existat nicio diferenţă în dimensiunile VS sau scurtarea fracţionată la pacienţii cu sclerodermie, a existat indicaţii de afectare sistolică la majoritatea pacienţilor.49 O leziune miocardică focală distinctă, variind de la necroza în bandă de contracţie până la fibroza de înlocuire, fără anomalii morfologice ale arterelor coronare, la pacienţii cu jumătate de artere coronare nu este afectată aproximativ. Se presupune că aceasta se datorează spasmului vascular intermitent cu fenomen Raynaud intramiocardic. Astfel, scleroza sistemică progresivă poate duce la anomalii de conducere, aritmii, insuficienţă cardiacă, angină pectorală cu normalitate.**

**380 artere coronare, fibroză miocardică, pericardită şi moarte subită. Amplificarea tardivă a contrastului cu gadoliniu poate fi utilizată pentru a caracteriza fibroza neregulată şi edemul miocardic intercalate cu miocard normal în sclerodermie. Implicarea cardiacă în scleroza sistemică oferă un prognostic nefast şi probabil este cel mai direct legată de măsura CH 24 a fibrozei miocardice.**

**Artrita reumatoidă. Implicarea cardiacă în artrita reumatoidă rezultă în general din dezvoltarea miocarditei şi/sau pericarditei. Cu toate acestea, dezvoltarea DCM este rară la aceşti pacienţi. Într-un studiu retrospectiv pe 172 de pacienţi cu poliartrită reumatoidă juvenilă, afectarea cardiacă simptomatică a apărut la 7,6% dintre pacienţi, inclusiv pericardită, perimiocardită şi miocardită. Atât miocardita, cât şi pericardita sunt considerate factori de prognostic prost în artrita reumatoidă.50 Se consideră că implicarea miocardică în artrita reumatoidă este secundară tulburărilor de microcirculaţie secundare microvasculitei şi apare în absenţa oricăror simptome clinice ale modificărilor ECG.**

**Boala Kawasaki. Boala Kawasaki este o boală febrilă acută asociată cu inflamaţia mucoasei, erupţia cutanată şi limfadenopatia cervicală. Această boală este recunoscută cel mai adesea la copiii sub 4 ani. Boala Kawasaki reprezintă un sindrom vasculitic acut de cauză necunoscută care afectează în primul rând arterele mici şi mijlocii, inclusiv arterele coronare. Anevrismele arteriale coronariene sunt observate în 25% până la 55% din cazurile acute Kawasaki. Dintre aceştia, 4,7% progresează la boală cardiacă ischemică aterosclerotică prematură. Infarctul miocardic este observat la aproximativ 2% dintre pacienţi, iar decesul cardiovascular este raportat la 0,8%. Deşi dezvoltarea DCM nu este tipică pentru**

**boala Kawasaki, infarctele repetitive secundare anevrismelor arteriale coronariene pot duce la un fenotip cardiomiopatic dilatat.**

**Cardiomiopatie peripartum. Cardiomiopatia peripartum este o boală de cauză necunoscută în care apare o disfuncţie severă a VS în timpul ultimului trimestru de sarcină sau puerperiul timpuriu. Este raportat la 1 din 1300 la 1 din 4000 de născuţi vii. În trecut, diagnosticul acestei entităţi se punea pe motive clinice; cu toate acestea, tehnicile ecocardiografice moderne au permis diagnostice mai precise prin excluderea cazurilor de boli care imită simptomele şi semnele clinice ale insuficienţei cardiace. Factorii de risc pentru cardiomiopatia peripartum includ vârsta maternă avansată, multiparitatea, descendenţa africană, înfrăţirea şi tocoliza pe termen lung. Anticoagularea este recomandată cu tărie, mai ales dacă disfuncţia ventriculară este persistentă. Deşi cauza ei rămâne necunoscută, majoritatea teoriilor s-au concentrat asupra stresului hemodinamic şi imunologic al sarcinii. O patogeneză imună este susţinută de constatarea frecventă a miocarditei limfocitare la biopsia miocardică şi de faptul că multiparitatea sau expunerea anterioară la antigene fetale este un factor de risc semnificativ.51**

Prognosticul cardiomiopatiei peripartum este legat de refacerea funcţiei ventriculare. Spre deosebire de pacienţii cu cardiomiopatie dilatată idiopatică, ameliorarea semnificativă a funcţiei miocardice este observată la 30% până la 50% dintre pacienţi în primele 6 luni de la prezentare (vezi Figura 24-6).51 Cu toate acestea, pentru acei pacienţi care nu îşi revin la o funcţie normală sau aproape normală, prognosticul este similar cu alte forme de cardiomiopatie dilatată, care persistă mai mult decât cardiomiopatia52. după diagnostic indică un prognostic prost, cu o mortalitate de 50% la 6 ani.

Diagnosticul se bazează pe prezentarea clinică a insuficienţei cardiace congestive şi pe dovezi obiective ale disfuncţiei sistolice ale VS. Terapia farmacologică convenţională pentru insuficienţa cardiacă congestivă, cum ar fi diureticele, digoxina, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanţii receptorilor de angiotensină şi blocanţii p-adrenergici, sunt utilizate în mod obişnuit şi sunt destul de eficiente. Utilizarea agresivă a defibrilatoarelor implantabile şi progresele în terapia medicală au redus semnificativ riscul de moarte subită şi ratele mortalităţii de toate cauzele. Mai recent, utilizarea bromocriptinei, un agonist al receptorului dopaminergic D2, a fost investigată în tratamentul PPM. Stresul oxidativ în timpul sarcinii sau în perioada postpartum duce la scindarea moleculei convenţionale de prolactină într-o formă care pare să aibă un efect dăunător asupra miocardului prin promovarea apoptozei, vasoconstricţiei şi inflamaţiei. În mai multe raportări de cazuri umane de cardiomiopatie postpartum, tratamentul cu bromocriptină a dus la îmbunătăţirea stării clinice şi a funcţiei VS. Pentru acei pacienţi care rămân refractari la terapia farmacologică convenţională, transplantul cardiac şi suportul circulator mecanic sunt opţiuni viabile. Pentru mai mult de 50% dintre pacienţii cu cardiomiopatie peripartum, funcţia VS se normalizează cu terapia farmacologică. Cu toate acestea, sarcinile ulterioare sunt aproape întotdeauna asociate cu recurenţa disfuncţiei

sistolice VS. Se recomandă prudenţă împotriva sarcinii ulterioare, mai ales dacă disfuncţia VS este persistentă.

Cauzele endocrine şi metabolice ale cardiomiopatiei

**Obezitatea. Cardiomiopatia obezităţii este definită ca insuficienţă cardiacă congestivă datorată în întregime sau predominant obezităţii. Insuficienţa cardiacă la persoanele cu obezitate marcată se dezvoltă de obicei pe o perioadă lungă de timp şi poate fi direct legată de durata obezităţii (vezi capitolul 20). Iniţial, dispneea şi edemul la aceşti pacienţi sunt pur şi simplu legate de modificări ale complianţei VS, insuficienţă cardiacă diastolică cu presiuni de umplere crescute. Cu toate acestea, cu cronicizare, unii dintre aceşti pacienţi vor dezvolta hipertrofie semnificativă a VS, creşterea masei VS, iar unii vor dezvolta ulterior DCM. Deşi nu se cunosc motivele precise ale insuficienţei cardiace legate de obezitate, se crede că acumularea excesivă de adipos are ca rezultat o creştere a volumului sanguin circulant; ulterior, are ca rezultat o creştere persistentă a debitului cardiac, a muncii cardiace şi a tensiunii arteriale sistemice, care în cele din urmă duc la insuficienţă miocardică.53 Mai mult, există o prevalenţă crescută a hipertensiunii arteriale şi a bolii coronariene la pacienţii obezi, ceea ce poate contribui şi la dezvoltarea DCM la aceşti pacienţi. Recent, leziunea miocitelor cardiace prin lipotoxicitate a fost implicată ca un mecanism potenţial, în special la persoanele cu sindrom metabolic şi rezistenţă la insulină. Se presupune că lipotoxicitatea cardiacă provine dintr-un dezechilibru între absorbţia şi utilizarea acizilor graşi, ceea ce duce la acumularea inadecvată de acizi graşi liberi şi lipide neutre în cardiomiocite. Această supraîncărcare cu lipide cauzează disfuncţii celulare, moarte celulară şi eventual disfuncţie de organ.54 Hipoventilaţia legată de obezitate şi apneea în somn pot contribui, de asemenea, la fiziopatologie. Un studiu recent care a examinat relaţia dintre obezitate şi insuficienţă cardiacă la participanţii la Framingham Heart Study55 a raportat că, după ajustarea pentru factorii de risc stabiliţi, a existat o creştere a riscului de insuficienţă cardiacă de 5% pentru bărbaţi şi 7% pentru femei pentru fiecare creştere de 1 a indicelui de masă corporală. În comparaţie cu subiecţii cu un indice de masă corporală normal, subiecţii obezi au avut o dublare a riscului de insuficienţă cardiacă. Numai obezitatea a fost estimată că reprezintă 11% din cazurile de insuficienţă cardiacă la bărbaţi şi 14% dintre cele la femei.55 Având în vedere prevalenţa ridicată a obezităţii în ţările occidentale în ultimul deceniu, strategiile de promovare a greutăţii corporale optime pot reduce povara populaţiei a insuficienţei cardiace. În plus faţă de riscul recunoscut pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace, intuitiv, s-ar putea anticipa că obezitatea ar afecta negativ rezultatul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă stabilită. Cu toate acestea, este interesant că există un paradox recunoscut cu obezitatea şi insuficienţa cardiacă, şi anume, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă stabilită, obezitatea este asociată cu rezultate clinice mai bune.56 (Figura 24-8). Acest paradox, deşi nu este clar înţeles, se poate datora parţial comparării indivizilor într-o stare non-catabolică cu capacitatea de a creşte în greutate cu indivizii care sunt slabi sau cahectici din cauza insuficienţei cardiace avansate;**

supravieţuirea selectivă a diferitelor subtipuri de indivizi obezi; detectarea precoce sau diagnosticarea greşită a insuficienţei cardiace la pacienţii obezi din cauza prevalenţei crescute a dispneei şi edemului; diferenţe în cauza insuficienţei cardiace la obezi (hipertensiune arterială, diabet zaharat) faţă de nonobeze (boală coronariană); rolul endocrin/paracrin al ţesutului adipos, care poate participa şi la refacerea metabolică sau la degradarea rapidă a anumitor chemokine; şi neurohormoni incluzând peptide natriuretice. Studiile în curs vor oferi mai multe informaţii despre paradoxul obezităţii în insuficienţa cardiacă. Deşi există rapoarte anecdotice privind ameliorarea simptomatică ca urmare a scăderii în greutate a insuficienţei cardiace induse de obezitate, studiile clinice la scară largă privind rolul pierderii în greutate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu obezitate nu au fost încă efectuate. Au existat îngrijorări cu privire la utilizarea sibutraminei în insuficienţa cardiacă din cauza raportărilor de dezvoltare a cardiomiopatiei, iar acest medicament este contraindicat în insuficienţa cardiacă.59 În studiile pilot la scară mică, orlistatul a părut a fi tolerat şi eficient în pierderea în greutate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu obezitate, dar sunt în curs de desfăşurare investigaţii privind profilul său de siguranţă hepatică60. cu modificarea stilului de viaţă cu dietă sau exerciţii fizice la pacienţii obezi cu insuficienţă cardiacă. Deoarece prevalenţa obezităţii este în creştere în populaţia generală şi în populaţia cu insuficienţă cardiacă, examinarea obezităţii şi opţiunile de prevenire şi tratament vor fi critice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

**Cardiomiopatie diabetică (vezi capitolul 24). De la prima sa descriere în 1972, o cantitate considerabilă de date experimentale, patologice, epidemiologice şi clinice s-a acumulat pentru a susţine existenţa „cardiomiopatiei diabetice". Până în prezent, o mare parte din literatură sugerează că apariţia cardiomiopatiei diabetice este un fenomen independent de modificările macroangiografice ale arterelor coronare şi hipertensiunea arterială. Diabetul este acum bine recunoscut ca un factor de risc independent pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace, în ciuda corectării pentru vârsta, hipertensiunea, obezitatea, hipercolesterolemia şi boala coronariană. Acest subiect este tratat mai detaliat în capitolul 20 al acestui manual.**

**Hipertiroidismul. Hipertiroidismul a fost implicat în cauzarea cardiomiopatiei dilatative; totuşi, având în vedere funcţia contractilă cardiacă crescută a pacienţilor cu hipertiroidism, dezvoltarea insuficienţei cardiace este neaşteptată şi ridică întrebarea dacă există cu adevărat o asociere cauzală directă între hipertiroidism şi cardiomiopatie. Pacienţii cu hipertiroidism pot prezenta ocazional dispnee de efort sau alte simptome şi semne de insuficienţă cardiacă. Multe dintre aceste manifestări clinice pot fi atribuite efectelor directe ale hormonului tiroidian asupra hemodinamicii cardiovasculare. La majoritatea pacienţilor cu hipertiroidism, debitul cardiac este mare, iar răspunsul subnormal la efort poate fi rezultatul unei incapacităţi de a creşte frecvenţa cardiacă la maxim sau de a scădea în continuare rezistenţa vasculară, aşa cum se întâmplă în mod normal cu efortul. Termenul „insuficienţă cu debit mare" nu este adecvat pentru toate cazurile de cardiomiopatie**

**legate de hipertiroidism, deoarece capacitatea inimii de a menţine debitul cardiac crescut în repaus şi în timpul efortului este de obicei păstrată. Acest complex de constatări apare cel mai frecvent cu tahicardia sinusală persistentă sau fibrilaţia atrială şi este rezultatul aşa-numitei insuficienţe cardiace legate de tahicardie. La pacienţii mai în vârstă cu boli de inimă, volumul de muncă crescut care rezultă din hipertiroidism poate afecta şi mai mult funcţia cardiacă şi, astfel, poate duce la cardiomiopatie dilatativă. Prezenţa bolii cardiace ischemice sau hipertensive poate compromite capacitatea miocardului de a răspunde la cerinţele metabolice ale hipertiroidismului. Examenul histologic evidenţiază de obicei un model nespecific, incluzând focare de infiltraţie limfocitară şi eozinofilă, fibroză, infiltrare grasă şi hipertrofie miofibrilă. Deşi activitatea adrenergică sporită contribuie la starea hiperdinamică în hipertiroidism, blocarea p-adrenergică nu readuce complet ritmul cardiac sau contractilitatea la normal, ceea ce poate sugera un efect cardiac primar al hormonului tiroidian cu efecte contributive ale catecolaminelor.61**

**Hipotiroidismul. Anomalii ale performanţei cardiace sistolice şi diastolice au fost raportate atât în studii experimentale, cât şi clinice de hipotiroidism; cu toate acestea, cel**

**382 descoperirile clasice ale mixedemului nu indică de obicei cardiomiopatie. Cele mai frecvente semne sunt bradicardia, hipertensiunea I uşoară, presiunea pulsului îngustată şi activitatea atenuată la examenul precordial. La pacienţii cu hipotiroidism sever, de lungă durată, pot apărea revărsate pericardice şi edem (mixedem). Debitul cardiac scăzut de CH 24 este cauzat de bradicardie, scăderea umplerii ventriculare şi scăderea contractilităţii cardiace. Rezistenţa vasculară sistemică poate creşte cu până la 50%, iar relaxarea şi umplerea diastolică sunt încetinite.61 Cu toate acestea, insuficienţa cardiacă este rară, deoarece debitul cardiac este de obicei suficient pentru a satisface cererea redusă de oxigen periferic. Studiile tomografice cu emisie de pozitroni ale consumului de oxigen la pacienţii cu hipotiroidism au arătat că eficienţa muncii miocardice este mai mică decât la subiecţii normali. De la 10% la 25% dintre pacienţi au hipertensiune arterială diastolică, care, combinată cu creşterea rezistenţei vasculare, creşte postsarcina cardiacă şi munca cardiacă.61 Forţa sistolica anormală se poate îmbunătăţi cu înlocuirea hormonilor tiroidieni, dar nu revine la niveluri normale, sugerând posibilitatea unei disfuncţii miocardice persistente.62. Interesant este că pacienţii cu insuficienţă cardiacă au şi concentraţii serice scăzute de triiodotironină, iar scăderea este proporţională cu gradul de insuficienţă cardiacă. Nu se ştie dacă astfel de modificări ale metabolismului hormonilor tiroidieni contribuie la deteriorarea suplimentară a funcţiei cardiovasculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.61**

**Acromegalie şi deficit de hormon de creştere. S-a demonstrat recent că afectarea funcţiei cardiovasculare reduce speranţa de viaţă atât în deficienţa hormonului de creştere, cât şi în exces. Studiile experimentale şi clinice au susţinut dovezile că hormonul de creştere şi factorul de creştere asemănător insulinei-1 (IGF-1) sunt**

**implicaţi în dezvoltarea cardiacă.63 La majoritatea pacienţilor cu acromegalie, o cardiomiopatie specifică, caracterizată prin hipertrofie miocardică cu fibroză interstiţială, infiltraţie limfomononucleară şi zone de necroză monocitară biventroficulară63, are ca rezultat hipertrofia miocardică concentrică63. disfuncţia este o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate în acromegalie şi pare să fie legată atât de severitatea, cât şi de durata excesului de hormon de creştere. În schimb, pacienţii cu deficit de hormon de creştere în copilărie sau la adulţi pot suferi atât de anomalii structurale cardiace, cum ar fi îngustarea pereţilor cardiaci, cât şi de afectare funcţională care se combină pentru a reduce umplerea diastolică şi a afecta răspunsul VS la efort maxim. În plus, pacienţii cu deficit de hormon de creştere pot avea o creştere a grosimii intima-media vasculară şi o apariţie mai mare a plăcilor ateromatoase, care pot agrava şi mai mult condiţiile hemodinamice şi pot contribui la creşterea riscului cardiovascular şi cerebrovascular. Mai multe studii au sugerat că anomaliile cardiovasculare pot fi parţial inversate prin suprimarea nivelurilor de hormon de creştere şi IGF-1 în acromegalie sau după terapia de substituţie a hormonului de creştere la pacienţii cu deficit de hormon de creştere.63 Receptorii atât pentru hormonul de creştere, cât şi pentru IGF-1 sunt exprimaţi de miocitele cardiace; prin urmare, hormonul de creştere poate acţiona direct asupra inimii sau prin inducerea IGF-1 local sau sistemic, în timp ce IGF-1 poate acţiona prin mecanisme endocrine, paracrine sau autocrine. Modelele animale de supraîncărcare a presiunii şi a volumului au demonstrat suprareglarea producţiei cardiace de IGF-1 şi a expresiei hormonului de creştere şi a receptorilor IGF-1, ceea ce implică faptul că reglarea locală a acestor factori este influenţată de modificări hemodinamice.63 Mai mult, studiile experimentale sugerează că hormonul de creştere şi IGF-1 au efecte stimulatoare asupra contractilităţii miocardice, prin modificări ale calciului, posibil mediate intracelular. Astfel, recent, s-a concentrat multă atenţie asupra capacităţii hormonului de creştere de a creşte masa cardiacă, sugerând o posibilă utilizare a acestuia în tratamentul insuficienţei cardiace cronice. Studiile iniţiale au demonstrat că tratamentul cu hormon de creştere poate duce la îmbunătăţirea stării hemodinamice şi clinice a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă; cu toate acestea, două studii randomizate, controlate cu placebo nu au arătat nicio îmbunătăţire semnificativă mediată de hormonul de creştere a performanţei cardiace la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată, în ciuda creşterilor semnificative ale IGF-1.64 Deşi aceste date trebuie confirmate în studii mai extinse, astfel de rezultate promiţătoare par să deschidă noi perspective pentru tratamentul cu hormonul de creştere la om.**

Cauzele nutriţionale ale cardiomiopatiei

**Deficitul de tiamină. Tiamina serveşte ca cofactor pentru mai multe enzime implicate în principal în catabolismul carbohidraţilor şi se găseşte în concentraţii mari în inimă, muşchi scheletici, ficat, rinichi şi creier. Cea mai frecventă cauză a deficitului de tiamină în ţările occidentale este alcoolismul cronic şi anorexia nervoasă. SIDA şi sarcina pot explica alte cauze rare ale deficitului de tiamină.65 O stare de depleţie severă se poate dezvolta la pacienţii care urmează o dietă strictă cu deficit de tiamină**

**în aproximativ 18 până la 21 de zile. Manifestările majore ale deficitului de tiamină la om implică sistemele cardiovascular (beriberi umed) şi nervos (beriberi uscat sau neuropatie şi/sau sindrom Wernicke-Korsakoff). Semnele şi simptomele cardiovasculare includ dispnee, oboseală, edem la picioare şi palpitaţii. Tahicardia este frecventă şi există de obicei creşterea presiunii venoase jugulare şi extremităţi calde. Insuficienţa cardiacă biventriculară este prezentă şi circulaţia este de obicei hipercinetică. În cele din urmă, se pot dezvolta colaps circulator, acidoză metabolică sau şoc, moment în care boala a avansat de la beriberi cronic la insuficienţă cardiacă beriberi fulminantă (Shoshin beriberi). Acidemia lactică severă în prezenţa unui debit cardiac ridicat şi a consumului extrem de scăzut de oxigen sunt caracteristicile clasice ale beriberiului cardiovascular fulminant acut, care, nerecunoscut şi netratat, poate duce la insuficienţă cardiacă mare şi deces. Tratamentul pentru beriberi ar trebui să constea în administrarea de tiamină împreună cu alt tratament convenţional de suport circulator şi insuficienţă cardiacă.**

**Deficitul de carnitină. L-carnitina şi derivatul său, propionil-L-carnitina, sunt amine organice necesare pentru oxidarea acizilor graşi, a căror deficienţă poate fi asociată cu un sindrom de miopatie scheletică progresivă şi vacuole lipidice la biopsia musculară. caspaze şi scad nivelurile de TNF-a şi sfingozină şi reduc apoptoza celulelor musculare scheletice şi astfel au fost implicate în tratamentul insuficienţei cardiace congestive. Mai multe gene metabolice, inclusiv carnitina palmitoil transferaza-1 musculară, enzima cheie pentru transportul compuşilor acil-coenzimei A (acil-CoA) cu lanţ lung în mitocondrii, sunt reglate în jos în inima umană în deficienţă. În ciuda rezultatelor preclinice iniţiale promiţătoare şi a rezultatelor clinice de fază II, un studiu clinic multicentric randomizat dublu-orb cu etomoxir în insuficienţa cardiacă a fost oprit prematur, deoarece la patru pacienţi care luau etomoxir au fost detectate niveluri inacceptabil de ridicate ale transaminazelor hepatice.68**

**Deficitul de seleniu. Deficienţa de seleniu este asociată cu cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă congestivă în zonele geografice în care aportul alimentar de seleniu este scăzut.69 Aceasta a fost numită boala Keshan datorită prevalenţei geografice a unei forme specifice de cardiomiopatie dilatată în nord-estul Chinei, în care solul are un conţinut scăzut de seleniu. Deficitul cronic de seleniu poate apărea şi la persoanele cu malabsorbţie şi nutriţie parenterală pe termen lung cu deficit de seleniu. Deficitul de seleniu este implicat în cauza**

cardiomiopatie ca urmare a epuizării enzimelor antioxidante asociate seleniului; selenoenzime, care protejează membranele celulare de deteriorarea radicalilor liberi. Cardiomiopatia se manifestă prin debut insidios al insuficienţei cardiace congestive sau o complicaţie a morţii subite sau fenomene tromboembolice. Inima prezintă mărire biventriculară şi histologic prezintă edem, tumefacţie mitocondrială, benzi de hipercontracţie, miocitoliza extinsă şi fibroză extinsă.69

Cauze hematologice ale cardiomiopatiei

**Cardiomiopatie datorată supraîncărcării cu fier: hemocromatoză şi talasemie. Cardiomiopatia cu supraîncărcare cu fier se manifestă ca disfuncţie sistolică sau diastolică secundară depunerii crescute de fier în inimă şi apare cu tulburări genetice comune, cum ar fi hemocromatoza primară şi p-talasemia majoră.**

Hemocromatoza ereditară este o tulburare moştenită a metabolismului fierului şi este cea mai frecventă boală ereditară a nord-europenii, cu o prevalenţă de aproximativ 5 la 1000. Este o tulburare autosomal recesivă a metabolismului fierului caracterizată prin absorbţia şi depunerea crescută a fierului în ficat, pancreas, inimă, articulaţii şi glanda pituitară. Fără tratament, moartea poate apărea din cauza cirozei, cancerului hepatic primar, diabetului sau cardiomiopatiei. În 1996, HFE, gena pentru hemocromatoza ereditară, a fost cartografiată pe braţul scurt al cromozomului 6.70 Două mutaţii au fost implicate în hemocromatoza ereditară: C282Y şi H63D, ducând la absorbţia excesivă a fierului. Primul apare într-o stare homozigotă observată la 75% până la 100% dintre pacienţi. Frecvenţa acestei din urmă mutaţii, mutaţia H63D, este semnificativ crescută la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată idiopatică.70 Corelaţia ridicată a HFE cu hemocromatoză a făcut ca aceasta să fie considerată genă candidată pentru testarea genetică bazată pe populaţie pentru diagnosticul şi detectarea predispoziţiei la hemocromatoză. În plus, mecanismele de transport şi metabolismul fierului se desfăşoară şi oferă indicii despre enigma homeostaziei fierului şi fiziopatologia supraîncărcării cu fier.

Complicaţiile hemocromatozei pot fi devastatoare, dar managementul clinic al acesteia este simplu şi eficient dacă boala este identificată devreme în progresia ei.

Deşi mecanismul exact al insuficienţei cardiace induse de fier rămâne de elucidat, toxicitatea fierului în sistemele biologice este atribuită capacităţii sale de a cataliza generarea de radicali liberi de oxigen. S-a demonstrat că supraîncărcarea cronică cu fier are ca rezultat creşteri dependente de doză a sarcinii miocardice de fier, scăderea activităţii protectoare a enzimelor antioxidante, creşterea producţiei de radicali liberi şi creşterea mortalităţii.71 Aceste constatări sugerează că mecanismul disfuncţiei cardiace induse de fier implică, cel puţin parţial, procese mediate de radicali liberi. Depunerea de fier miocardic este cea mai proeminentă în şi în jurul elementelor contractile şi mai puţin frecventă în sistemul de conducere, spre deosebire de sarcoidoza şi amiloidoza în care procesul patologic implică în mod obişnuit sistemul de conducere.71 Mecanismul prin care fierul produce disfuncţia celulară nu este încă clar, deoarece fibroza poate să nu fie proeminentă. Acest lucru implică, de asemenea, că procesul bolii este reversibil dacă concentraţia de fier din ţesut poate fi controlată. Depunerile de fier miocardic nu apar până când alte organe, cum ar fi ficatul, pancreasul şi ţesuturile conjunctive, nu sunt saturate cu fier. Astfel manifestările extracardiace sunt prezente înainte de a se dezvolta cardiomiopatia.71

Supraîncărcarea cu fier poate apărea fie ca urmare a absorbţiei necorespunzătoare a fierului în exces, ca în cazul hemocromatozei sau talasemiei majore, fie ca urmare a transfuziilor multiple. Cele mai importante manifestări ale bolilor de inimă în hemocromatoză sunt insuficienţa cardiacă congestivă şi aritmia cardiacă. În fazele iniţiale ale cardiomiopatiei, profilul hemodinamic reprezintă un model restrictiv. Pe măsură ce

severitatea cardiomiopatiei avansează, apare cardiomiopatie dilatată cu mărire biventriculară şi insuficienţă cardiacă. Spectrul de aritmie variază de la anomalii minore ale electrocardiogramei la aritmie supraventriculară, bloc de conducere atrioventricular şi tahiaritmie ventriculară, probabil din cauza disfuncţiei miocardice şi a depunerilor de fier în sistemul de conducere şi nodul AV. ECG arată cel mai frecvent scăderea tensiunii şi modificări nespecifice ale undei ST şi T; Undele Q sunt mai puţin frecvente. Printre pacienţii cu p-talasemie majoră, cardiomiopatia biventriculară, dilatativă rămâne principala cauză de mortalitate. La unii pacienţi, se observă un tip restrictiv de cardiomiopatie VS sau hipertensiune pulmonară. Evoluţia clinică, deşi variabilă şi ocazional fulminantă, este mai benign în serii recente decât în cele mai vechi.

Diagnosticul de hemocromatoză este sugerat de creşterea feritinei serice şi a raportului crescut dintre fier şi capacitatea totală de legare a fierului (TIBC). Cel mai sensibil test de screening pentru hemocromatoză este saturarea transferinei cu fier; o valoare a postului mai mare de 50% sugerează puternic boala. Cel mai definitiv test pentru calcularea rezervelor de fier din organism este măsurarea concentraţiei de fier prin biopsie hepatică. Imagistica prin rezonanţă magnetică poate fi, de asemenea, foarte utilă pentru a identifica organele încărcate cu fier şi implicarea cardiacă. Deşi nu este necesară pentru a demonstra implicarea cardiacă în fiecare caz, biopsia endomiocardică poate fi utilă în evaluarea depunerilor cardiace de fier. Ecocardiograma relevă de obicei dimensiuni ventriculare sistolice şi diastolice crescute şi fracţie de ejecţie redusă a VS.

Înainte de flebotomie şi terapie de chelare, supravieţuirea în rândul pacienţilor cu hemocromatoză şi insuficienţă cardiacă a fost mai mică de 20% în 5 ani. Ratele de supravieţuire actuarială ale indivizilor homozigoţi pentru mutaţia C282Y a genei hemocromatozei C282Y au fost raportate a fi de 95%, 93% şi, respectiv, 66%, la 5, 10 şi 20 de ani.72 În mod similar, la pacienţii cu talasemie majoră, insuficienţa cardiacă este una dintre cauzele cele mai frecvente de deces. Terapia de chelare, inclusiv forme mai noi de chelatori orali, cum ar fi deferoxamina şi flebotomia, au îmbunătăţit dramatic rezultatul hemocromatozei. În mod similar, terapia de chelare a îmbunătăţit prognosticul în p-talasemia majoră atât prin reducerea incidenţei insuficienţei cardiace, cât şi prin inversarea cardiomiopatiei. Este important să începeţi terapia din timp, deoarece tratamentul poate preveni sau inversa implicarea cardiacă. Diagnosticul precoce şi tratamentul prin flebotomie înainte de apariţia leziunilor tisulare sunt esenţiale, deoarece durata de viaţă pare a fi normală la pacienţii trataţi, dar redusă semnificativ la cei care nu sunt. În plus, consilierea genetică cu evaluarea rudelor de gradul întâi este obligatorie.71 Noile modalităţi de imagistică, în special imagistica prin rezonanţă magnetică, sunt de aşteptat să îmbunătăţească diagnosticul precoce şi stratificarea riscului pentru tratament. Prin creşterea proporţiei de pacienţi cu chelare optimă, supravieţuirea la pacienţii cu hemacromatoză sau p-talasemie se poate îmbunătăţi în continuare.

Agenţi fizici

Cardiomiopatie dilatată indusă de tahicardie. Conceptul că tahicardia neîncetată sau cronică poate duce la disfuncţie reversibilă a VS este susţinut atât de modelele animale de stimulare

cronică, cât şi de studiile umane care documentează îmbunătăţirea funcţiei ventriculare cu controlul frecvenţei sau ritmului tahicardiei. Stimularea rapidă susţinută în modelele animale experimentale poate produce disfuncţie sistolică biventriculară severă. La om, s-au raportat descrieri de inversare a cardiomiopatiei cu controlul ratei sau ritmului tahicardiilor cronice sau necontenente cu tahicardii atriale, tahicardii alternative ale căilor accesorii, reintrarea nodului atrioventricular şi fibrilaţia atrială cu răspunsuri ventriculare rapide. Ar trebui, de asemenea

**Trebuie remarcat că la pacienţii cu fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă congestivă, o strategie de rutină de control al ritmului nu reduce mortalitatea cardiovasculară, dar poate îmbunătăţi calitatea vieţii şi funcţia VS în comparaţie cu o strategie de control al frecvenţei numai.74 Diagnosticul de cardiomiopatie indusă de tahicardie este de obicei pus în urma observării unei normalizări marcate a funcţiei cardiace sistolice CH24. Clinicienii trebuie să fie conştienţi de faptul că pacienţii cu disfuncţie sistolică inexplicabilă pot avea cardiomiopatie indusă de tahicardie şi că controlul aritmiei poate duce la îmbunătăţirea şi chiar normalizarea completă a funcţiei sistolice.73 Cardiomiopatia indusă de tahicardie poate fi un mecanism mai frecvent al disfuncţiei VS decât ar trebui considerat tratamentul agresiv al aritmiei.**

Mecanisme autoimune

Au existat tot mai multe dovezi care sugerează că anomaliile imunităţii celulare şi umorale pot contribui la patogenia generală a cardiomiopatiei dilatative. Autoanticorpi circulanţi la o varietate de antigene cardiace, inclusiv receptorii legaţi de proteina G (cum ar fi cei de la [^-adrenoreceptori şi receptorii muscarinici), antigene mitocondriale, adenozin difosfat, proteine purtătoare de adenozin trifosfat şi lanţ greu de miozină cardiacă au fost identificaţi la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată75. Antigenele (dar nu scheletice), cum ar fi lanţul greu de a-miozină, pot duce la dezvoltarea unui fenotip cardiac dilatat la anumite tulpini susceptibile de şoareci. Mai mult, o meta-analiză recentă a arătat că există o expresie crescută a antigenelor genelor situate la complexul major de histocompatibilitate (MHC) pe cromozomul 6, care este locusul care este responsabil pentru reglarea răspunsurilor imune. Acest studiu a arătat că antigenele HLA de clasa II, cum ar fi DR4 sau DQw4, au fost prezenţi la 63% dintre pacienţii cu cardiomiopatie, comparativ cu 26% la subiecţii de control.76 Caracteristicile care susţin o cauză autoimună la pacienţii care au miocardită şi DCM includ agregarea familială, o asociere slabă cu haplotipul HLA-DR4 şi deexpresia anormală a antigenului HLA-DR4 în clasa II anormală a ţesutului cardiac. autoanticorpi cardiaci specifici organelor şi bolii prin imunofluorescenţă şi tehnici de imunoabsorbţie. Cu toate acestea, o interpretare precisă a constatărilor anterioare a fost complicată de cunoaşterea faptului că titrurile scăzute de autoanticorpi, care pot face parte din repertoriul imunologic normal, nu sunt întotdeauna patogeni. De exemplu, leziunea tisulară secundară ischemiei sau infecţiei poate duce la producerea de autoanticorpi din cauza modificărilor autoantigenelor sau a expunerii antigenelor care sunt în mod normal sechestrate din sistemul imunitar. În astfel de situaţii, generarea de autoanticorpi este rezultatul, şi nu cauza, a leziunii tisulare. În plus, observaţiile despre răspunsurile autoimune sunt în general făcute la pacienţii cu boală

stabilită; în consecinţă, orice inferenţe cu privire la cauză şi efect sunt, invariabil, indirecte şi circumstanţiale.

RECUNOAŞTERE CLINICĂ

Cele mai frecvente manifestări iniţiale de prezentare a DCM sunt legate de prezenţa insuficienţei cardiace stângi şi includ dispnee progresivă de efort, oboseală, slăbiciune, capacitate de efort redusă, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, tuse nocturnă, retenţie de lichide şi edem. Odată cu dezvoltarea insuficienţei cardiace drepte, apar distensie abdominală, durere în cadranul superior drept, saţietate precoce, plenitudine postprandială şi greaţă, iar edemul se agravează. Unele cazuri vor dezvolta în cele din urmă caşexie cardiacă şi epuizare din cauza insuficienţei cardiace avansate. În embolizarea sistemică, emboliile pulmonare pot fi observate în 1% până la 4% din cazuri şi sunt observate mai frecvent cu cardiomegalie. Palpitaţiile pot apărea cu fibrilaţie atrială şi aritmii ventriculare. Aritmiile ventriculare sunt frecvente spre stadiile avansate ale cardiomiopatiei; totuşi, sincopa şi moartea subită cardiacă sunt prezentări iniţiale rare.

Evaluare diagnostică

Evaluarea diagnostică a pacienţilor cu cardiomiopatie dilatativă este, în general, similară cu cea a pacienţilor cu cardiopatie ischemică şi este discutată în continuare în capitolul 35.

Teste de laborator

**Teste iniţiale de laborator. Evaluarea iniţială de laborator a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă ar trebui să includă hemoleucograma completă, analiza urinei, electroliţii serici (inclusiv calciu şi magneziu), azotul ureic din sânge, creatinina serică, glicemia (glicohemoglobină), profilul lipidic, testele funcţiei hepatice şi hormonul de stimulare a tiroidei. au cardiomiopatie. Testele de diagnostic pentru boli reumatologice, amiloidoză sau feocromocitom sunt rezonabile la pacienţii cu suspiciune clinică.37 Dincolo de aceste teste de rutină, valoarea predictivă pozitivă şi/sau utilitatea studiilor suplimentare de laborator rămâne scăzută, cu excepţia cazului în care sunt susţinute de elemente specifice ale anamnezei şi fizice. O posibilă excepţie de la această afirmaţie este utilizarea peptidelor natriuretice: peptida natriuretică cerebrală (BNP) sau pro BNP N-terminal (NT-proBNP), ca markeri biochimici atât pentru strategiile de diagnostic, cât şi pentru cele de prognostic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (vezi capitolul 34).**

***BNP. Peptida natriuretică de tip B (BNP) este un neurohormon secretat în principal în ventriculii cardiaci, ca răspuns la extinderea volumului şi suprasolicitarea presiunii. BNP sau NT-proBNP pot fi utilizate pentru identificarea pacienţilor cu disfuncţie sistolică asimptomatică a VS pentru diagnosticul de insuficienţă cardiacă la pacienţii cu dispnee77 şi pentru prognosticul şi stratificarea riscului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. pentru ajustarea terapiei la pacienţi individuali. Mulţi pacienţi care iau doze optime de medicamente continuă să prezinte niveluri semnificativ crescute de BNP,80 iar unii pacienţi demonstrează niveluri de BNP în limitele normale, în ciuda***

***insuficienței cardiace avansate. Valoarea măsurătorilor în serie ale BNP pentru a ghida terapia la pacienții cu IC nu este, de asemenea, bine stabilită.80 În plus, utilizarea măsurătorilor BNP pentru a ghida titrarea dozelor de medicamente nu a fost demonstrată în mod concludent pentru a îmbunătăți rezultatele mai eficient decât atingerea dozelor țintă de medicamente prezentate în studiile clinice.79 BNP este probabil crescut în toate formele de cardiomiopatie DCM. Au existat raportări de niveluri mai mari de BNP la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică decât la pacienții cu DCM idiopatică.81 Acest lucru poate fi legat de diferența în producția proporțională de BNP de către ventriculii marcat hipertrofiați și încărcați cu presiune.***

***Radiografia toracică. În fazele incipiente ale DCM, mărirea cardiacă poate fi minimă și poate să nu fie detectată prin radiografia toracică. Cu toate acestea, în general, radiografia toracică evidențiază de obicei mărirea VS sau cardiomegalie generalizată care implică toate cele patru camere cardiace. În funcție de starea de volum a pacientului, pot exista sau nu constatări de congestie pulmonară. Cefalizarea fluxului sanguin sau redistribuirea vasculară pulmonară sunt semne precoce de supraîncărcare de volum, urmate de dezvoltarea edemului interstițial cu apariția liniilor Kerley B și a lichidului în fisurile interlobare, urmate de edem alveolar clar în volum avansat.***

suprasarcina. Pot fi prezente revărsate pleurale și vena azigotă și vena cavă superioară pot fi dilatate, în special în cazul insuficienței ventriculare drepte. Ghidurile actuale privind insuficiența cardiacă recomandă efectuarea inițial a unei radiografii toracice (PA și laterală) la toți pacienții cu insuficiență cardiacă.37

***Electrocardiografie (ECG). Dacă pacientul cu DCM prezintă semne sau simptome care se referă la insuficiență cardiacă, ECG evidențiază de obicei tahicardie sinusală. Cu toate acestea, este important de menționat că bradicardia sinusală poate fi prezentă și la mulți pacienți cu DCM în stadiu terminal. Morfologia ECG este rareori normală și prezintă adesea repolarizare nespecifică sau anomalii ale segmentului ST. Anomaliile de conducere, în special blocul de ramură stângă, hemiblocul anterior stâng, întârzierile nespecifice ale conducerii intraventriculare și, ocazional, blocul atrioventricular de gradul I sunt frecvente la pacienții cu simptome de lungă durată și pot fi markeri ai creșterii fibrozei interstițiale sau hipertrofiei miocitelor. Mărirea atrială stângă sau biatrială poate fi prezentă. Undele Q patologice anterioare, anterolaterale sau difuze care mimează infarctul miocardic sau o progresie slabă a undei R pot fi observate în cazul miocarditei virale sau când există fibroză extinsă a VS chiar și fără o cicatrice miocardică discretă. De asemenea, pot fi observate o varietate de tahiaritmii atriale și ventriculare și tulburări de conducere atrioventriculară. Fibrilația atrială se dezvoltă la aproximativ 20% dintre pacienți. Contracțiile ventriculare premature nu sunt o descoperire neobișnuită la ECG-urile de rutină la pacienții cu DCM. Orientările actuale privind insuficiența cardiacă recomandă efectuarea inițial a unei electrocardiograme cu douăsprezece derivații la toți pacienții cu insuficiență cardiacă.37***

***Monitorizare electrocardiografică ambulatorie (Holter). Există o relaţie inversă între severitatea aritmiei ventriculare şi fracţia de ejecţie VS. Astfel, poate că nu este surprinzător faptul că majoritatea pacienţilor cu DCM vor avea PVC atunci când sunt monitorizaţi pe o perioadă de 24 de ore; în plus, aproximativ jumătate dintre pacienţii cu DCM vor avea tahicardie ventriculară nesusţinută la monitorizarea Holter de rutină ambulatorie de 24 de ore. Cu toate acestea, valoarea predictivă a monitorizării Holter ambulatorie ca instrument de screening de rutină la pacienţii asimptomatici pentru identificarea riscului de moarte subită cardiacă nu a fost validată. Există date contradictorii din studiile care au implicat grupuri mici de pacienţi cu privire la rolul monitorizării ECG ambulatorie de rutină ca factor de risc independent semnificativ pentru moartea subită cardiacă. Astfel, în prezent, screening-ul de rutină cu monitorizare Holter la pacienţii cu insuficienţă cardiacă asimptomatică nu este recomandat ca mijloc de încredere pentru a prezice acei pacienţi care vor dezvolta moarte subită cardiacă.37***

***Semnal ECG mediu. La pacienţii cu sincopă sau boală coronariană, prezenţa potenţialelor tardive pe un semnal ECG mediu identifică acei pacienţi cu risc crescut de a dezvolta tahicardie ventriculară şi moarte subită. Deşi potenţialele tardive sunt mai puţin frecvente la pacienţii cu DCM, dovezile actuale sugerează că un ECG mediu de semnal anormal poate, de asemenea, prezice aritmii ventriculare şi moarte subită cardiacă la pacienţii cu DCM. Cu toate acestea, studiile care evaluează utilitatea unei electrocardiograme de semnal pozitiv pentru a identifica un subgrup de pacienţi cu insuficienţă cardiacă dilatată cu risc de moarte subită au dat rezultate disparate. Într-adevăr, sensibilitatea semnalului ECG mediu variază între 22% şi 100%, iar specificitatea variază de la 45% la 96% în diferite studii.82 Prin urmare, deşi ECG-ul mediu al semnalului poate fi util pentru prezicerea evenimentelor viitoare la unii pacienţi cu DCM, problemele inerente cu sensibilitatea, specificitatea şi valoarea predictivă sugerează că pacienţii care screening-ul mediu nu sunt un instrument de screening fiabil pentru ECG mediul risc crescut de moarte subită cardiacă. Ghidurile actuale privind insuficienţa cardiacă nu recomandă utilizarea de rutină a electrocardiografiei cu semnal mediu pentru evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.37***

***Ecocardiografie. Ecocardiografia bidimensională şi Doppler sunt tehnici extrem de utile pentru evaluarea funcţiei VS, dimensiunilor VS şi structurilor valvulare la pacienţii cu DCM (vezi şi capitolul 36). În general, pacienţii vor avea dilatare globală a VS, subţierea peretelui VS, hipokineză globală şi o fracţie de ejecţie a VS mai mică de 35% până la 40%. Anomaliile de mişcare a peretelui segmentar pot fi observate cu stresul regional modificat al peretelui din cauza presiunilor de umplere crescute şi contractilităţii scăzute sau cu miocardită acută datorată leziunii miocardice segmentare. Interesant este că prezenţa anomaliilor de mişcare a peretelui segmentar sugerează un rezultat mai favorabil decât dacă este prezentă hipokineza globală.83 Trombii apicali ventriculari stângi pot fi identificaţi la 40% dintre pacienţii cu DCM.***

***Revărsatul pericardic mic poate fi uneori demonstrat, mai ales dacă o cauză inflamatorie infecţioasă sau neinfecţioasă este responsabilă pentru producerea DCM.***

Ecocardiografia Doppler evidenţiază de obicei grade uşoare de insuficienţă mitrală şi tricuspidiană şi uneori urme de insuficienţă pulmonară. Mecanismele insuficienţei mitrale şi tricuspidiene au fost atribuite măririi ventriculare, dilataţiei inelare, prelungirii cordelor tendinei, anomaliilor de contractilitate a muşchilor papilari şi deplasării punctului de coaptare a foilor mitrale. Modelele Doppler de intrare mitrală pot oferi, de asemenea, informaţii utile despre presiunile de umplere crescute ale VS, care sunt sugerate de apariţia unui raport E/A ridicat („pseudonormalizare") şi a timpului scurt de relaxare izovolumică şi a timpului de decelerare. Unda de umplere precoce crescută rezultă dintr-o presiune atrială stângă crescută, în timp ce timpul de decelerare rapidă reflectă o scădere suplimentară a complianţei VS. Aceste constatări Doppler au fost asociate cu un prognostic prost în DCM.

Modalităţi mai noi de ecocardiografie au fost esenţiale în diagnosticarea şi stratificarea riscului de insuficienţă cardiacă şi selectarea terapiilor adecvate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Imagistica tisulară Doppler este utilizată pe scară largă în documentarea asincroniei, disfuncţiei diastolice, evaluarea presiunilor de umplere, anomalii de mişcare a peretelui, demonstrarea anomaliilor structurale miocardice şi caracterizarea cardiomiopatiei infiltrative sau hipertrofice. Imagistica cu tulpini pete a fost utilă în evaluarea performanţei contractile independente de sarcină a ventriculului stâng. Imagistica tridimensională a fost utilă pentru o mai bună delimitare a anomaliilor valvulare şi a anomaliilor structurale ale inimii. În prezent, conform Ghidurilor ACCF/AHA pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace la adulţi, ecocardiografia bidimensională cu Doppler trebuie efectuată în timpul evaluării iniţiale a tuturor pacienţilor cu insuficienţă cardiacă pentru a evalua FEVS, dimensiunea VS, grosimea peretelui şi funcţia valvei.37

Tehnici cu radionuclizi (vezi capitolul 36). Angiocardiografia cu radionuclizi multigated (MUGA) este un test foarte util pentru evaluarea iniţială a fracţiei de ejecţie VS la pacienţii cu DCM. Atât fracţiile de ejecţie din dreapta cât şi ale VS pot fi cuantificate în mod fiabil cu această tehnică; în plus, variabilitatea interobservator şi intertest pare să fie mai mică decât în cazul ecocardiografiei. Imagistica SPECT computerizată cu perfuzie miocardică cu control electrocardiografic cu emisie unică de fotoni este, de asemenea, o tehnică de ultimă generaţie pentru evaluarea combinată a perfuziei miocardice şi a funcţiei VS cu cuantificarea LVEF într-un singur studiu. Datorită timpului de înjumătăţire mai scurt, 99mTc-sestamibi sau 99mTc-tetrofosmin sunt agenţii preferaţi pentru un studiu SPECT cu control. Deşi este frecvent utilizată pentru a determina prezenţa ischemiei ca o cauză potenţială a cardiomiopatiei, testarea de stres cu scintigrafia miocardică cu taliu 201 poate să nu fie o tehnică foarte specifică pentru diferenţierea pacienţilor cu boală cardiacă ischemică de cei cu DCM, deoarece pacienţii cu DCM pot avea atât anomalii de perfuzie reversibile, cât şi fixe, care sunt legate de prezenţa fibrozei neinvasive miocardice,84.

imagistica cu scanare de perfuzie nucleară poate fi luată în considerare pentru a determina prezenţa ischemiei şi a bolii coronariene la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie VS

(vezi şi Capitolul 36).37 Pe lângă metodologiile anterioare, tehnicile cu radionuclizi au fost folosite şi pentru a detecta prezenţa inflamaţiei miocardice. Atât galiu-67 (un marker pentru inflamaţie), cât şi anticorpi antimiozin marcaţi cu indiu-III (un marker pentru necroza miocitelor) au fost folosiţi pentru a detecta miocardita în studii mici necontrolate.85 Aceste tehnici susţin diagnosticul de miocardită atunci când sunt suspectate clinic (Figura 24-9), dar nu au ca instrument de screening specific pentru pacienţi. miocardită.85

***Rezonanţa magnetică cardiovasculară (CMR) (vezi capitolul 36). Rezonanţa magnetică cardiovasculară este foarte utilă în evaluarea anatomiei miocardice, a funcţiei regionale şi globale şi a viabilităţii într-un singur cadru la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (vezi şi capitolul 36). Permite evaluarea perfuziei şi leziunilor acute ale ţesuturilor (edem şi necroză), detectarea fibrozei, infiltraţiei şi supraîncărcării cu fier, care pot ajuta la diagnosticarea cauzei care stau la baza DCM. Este o tehnică de încredere pentru***

**FIGURA 24-9 Imagistica de repaus cu izotop dublu cu anticorp 111In-antimiozină şi SPECT 201Thallium la pacienţii cu miocardită. A, Model scintigrafic al miocarditei difuze care arată captarea difuză de anticorpi antimiozină în întregul miocard VS şi captarea normală de 201Taliu. B, Model scintigrafic al miocarditei focale care arată captarea de anticorpi antimiozină pe apex şi peretele lateral VS şi o scanare normală 201Thallium. (Din Sarda L, Colin P, Boccara F, et al. Miocardita la pacientii cu prezentare clinica a infarctului miocardic si angiograme coronariene normale. J Am Coll Cardiol 2001;37(3):786-792, reprodus cu permisiunea Journal of American College of Cardiology.)**

monitorizarea progresiei bolii, în special pentru bolile infiltrative, cum ar fi cardiomiopatia datorată supraîncărcării cu fier. De asemenea, are un rol prognostic, deoarece dovezile privind valoarea predictivă a parametrilor derivaţi de CMR în insuficienţa cardiacă apar rapid. În cazul cardiomiopatiei ischemice, există de obicei o hiperintensificare întârziată în zonele segmentare ale subendocardului, în timp ce în CMP neischemică, există de obicei o hiperintensificare a peretelui median, epicardic sau global (Figura 24-10). În DCM, fibroza peretelui median determinată de CMR este un predictor al obiectivului combinat al mortalităţii de toate cauzele şi al spitalizării cardiovasculare şi al morţii subite cardiace. Acest lucru sugerează un rol potenţial al CMR în stratificarea riscului pacienţilor cu DCM, care poate avea valoare în determinarea necesităţii terapiei cu dispozitiv.86

***Cateterismul cardiac. Arteriografia coronariană este utilizată în primul rând ca bază pentru planificarea unor opțiuni de tratament ulterioare la pacienții care au boală cardiacă ischemică. Orientările actuale privind insuficiența cardiacă afirmă că arteriografia coronariană este rezonabilă pentru pacienții cu insuficiență cardiacă care au boală coronariană cunoscută sau suspectată.37 La majoritatea pacienților cu DCM, arterele coronariene sunt normale, fără leziuni aterosclerotice; cu toate acestea, într-o mică parte pot exista dovezi de leziuni aterosclerotice ușoare, neobstructive, izolate, care pot să nu fie suficiente pentru a explica amploarea cardiomiopatiei. Prin urmare, în aceste cazuri, trebuie căutate alte cauze ale cardiomiopatiei. Ventriculograma relevă în general un ventricul dilatat cu contractilitate scăzută. Presiunile telediastolice ale VS sunt de obicei crescute. Cateterismul inimii drepte poate fi considerat un mijloc util de ajustare a terapiei medicale la pacientii cu simptome avansate, cu instabilitate hemodinamica sau perfuzie afectata la care adecvarea presiunilor de umplere nu poate fi determinata din evaluarea clinica, mai ales atunci cand sunt luate in considerare pentru suport vasodilatator si/sau inotrop si/sau mecanic, sau pentru evaluarea adecvarii unor pacienti pentru transplantul cardiac37.***

***Biopsie endomiocardică. Utilizarea de rutină a biopsiei endomiocardice ventriculare drepte ca instrument de diagnostic pentru evaluarea pacienților cu DCM nou diagnosticat nu este recomandată.37 Cu toate acestea, biopsia endomiocardică poate fi utilă la pacienții cu insuficiență cardiacă atunci când se suspectează un diagnostic specific care ar influența terapia. Poate da un nou diagnostic la până la 20% dintre pacienți și poate oferi o formă potențial nouă și/sau benefică de terapie la 5% dintre pacienți.87 Prin urmare, poate fi luată în considerare la pacienții cu afecțiuni miocardice sistemice sau infiltrative suspectate tratabile, cum ar fi sarcoidoza, sindromul hipereozinofil, miocardita de hipersensibilitate, aminocromatoza de hipersensibilitate, cardiomiopatie indusă de doxorubicină sau miocardită fulminantă. Mai mult, așa cum s-a menționat anterior, în anumite tipuri de miocardită fulminantă, în special miocardita cu celule gigantice, există sugestia că imunosupresia agresivă poate atenua progresia bolii. Prin urmare, biopsia endomiocardică poate fi deosebit de utilă în diagnosticarea pacienților care au un curs fulminant și/sau care se decompensează progresiv în ciuda terapiei medicale optime. În laboratoarele cu experiență, riscul de perforare a inimii de la biopsie este de aproximativ 1/200 (0,5%) și riscul de deces prin procedură este de 3 din 10.000 (0,03%).87 Prin urmare, în alegerea efectuării unei biopsii miocardice, clinicianul trebuie să cântărească potențialele beneficii ale punerii unei noi forme de diagnostic asociate cu riscul de terapie miocardică pentru care se efectuează o terapie specifică. biopsie în instituția sa.87***

Strategii de tratament pentru cardiomiopatia dilatată

Prima prioritate în implementarea strategiilor de tratament pentru pacienții cu DCM este de a determina dacă afecțiunea are o cauză pentru care există o formă specifică de tratament.

Tabelul 24-2 enumeră o serie de strategii de tratament „specifice cauzei” concepute pentru a trata procesul bolii de bază care este responsabil pentru

CH 24

Hiperintensificarea endocardică globală

Hiperenhancement de la mijlocul peretelui

Hiperintensificarea epicardică

Miocardită

boala Chagas

Sarcoidoza

Scleroza sistemică

amiloidoza

E

**FIGURA 24-10 Modele de amplificare tardivă a gadoliniului în cardiomiopatia dilatată pe axa lungă verticală (A și C) și pe axa scurtă (B și D). Un pacient fără intensificare**

**tardivă este prezentat în A şi B, iar un pacient cu îmbunătăţire marcată a peretelui median este prezentat în C şi D. Modelul de intensificare (săgeţi) este diferit de cel asociat cu boala coronariană din cauza economisirii endocardice şi a distribuţiei teritoriului noncoronar. E, O reprezentare schematică a modelelor de hiperintensificare care sunt caracteristice pentru cardiomiopatia nonischemică. Reţineţi că peretele median sau hiperintensificarea epicardică sugerează puternic o cauză nonischemică. (AD, De la Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic Resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2006;48(10):1977-1985. E, Retipărit cu permisiunea de la Shah DJ, Judd RM. JR, Zlatkin MB, et al, editori Imagistica prin rezonanţă magnetică clinică, ed 3, New York, 2006, Elsevier.)**

provocând cardiomiopatia dilatativă. A doua prioritate în implementarea strategiilor de tratament pentru DCM este iniţierea terapiei de susţinere „insuficienţă cardiacă", ale cărei obiective ar trebui să fie (1) prelungirea vieţii; (2) evitarea nevoii de spitalizări viitoare; (3) îmbunătăţirea capacităţii funcţionale şi a calităţii vieţii; şi (4) pentru a preveni progresia insuficienţei cardiace. În secţiunea care urmează, vom discuta doar acele strategii de tratament care par (la momentul scrierii acestui articol) a fi unice pentru tratamentul insuficienţei cardiace pentru pacienţii cu DCM.

**Terapia medicală standard. Ghidurile actuale ACCF/AHA pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace recomandă utilizarea terapiei medicale standard pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică, indiferent de cauza ischemică sau nonischemică sau diagnosticul DCM. 46),2-13-88 şi sunt indicate pentru toţi pacienţii cu simptome actuale sau anterioare de insuficienţă cardiacă şi FEVS redusă.37 La pacienţii care sunt intoleranţi la inhibitorii ECA, blocanţii receptorilor de angiotensină II sunt recomandaţi ca alternative. În prezent, p-blocantele recomandate pentru tratamentul insuficienţei cardiace includ succinatul de metoprolol, carvedilolul şi bisoprololul, atât pentru pacienţii cu cardiomiopatie ischemică cât şi neischemică. În plus, diureticele şi restricţia de sare sunt recomandate la pacienţii cu simptome actuale sau anterioare de insuficienţă cardiacă care au dovezi de retenţie de lichide.37 Nu există informaţii despre potenţialele efecte diferenţiale ale diureticelor asupra morbidităţii sau mortalităţii în insuficienţa cardiacă ischemică versus nonischemică.**

S-a raportat că antagonismul aldosteronului cu spironolactonă reduce mortalitatea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată, atât în cardiomiopatie dilatată, cât şi în cardiomiopatie ischemică.89

**388 Conform rezultatelor studiului RALES89, spironolactona (25 până la 50 mg/zi) este recomandată la pacienţii cu simptome I recente sau actuale de insuficienţă**

**cardiacă în repaus, în ciuda utilizării inhibitorilor ECA, diureticelor, digoxinei şi a unui p-blocant, indiferent de cauza insuficienţei cardiace, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa III-IV NYHA cu ajustare a insuficienţei cardiace de 35% şi potasiu 35% mai puţin de CHLV. suplimente şi urmărire atentă de laborator. Ghidurile actuale ACCF/AHA pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace recomandă adăugarea unui antagonist aldosteronului la pacienţii selecţionaţi cu simptome moderate până la severe de insuficienţă cardiacă şi FEVS redusă, care pot fi monitorizaţi cu atenţie pentru menţinerea funcţiei renale şi concentraţia normală de potasiu. antagonişti de aldosteron.90-91 Utilizarea combinată de rutină a unui inhibitor ECA, ARA şi antagonist aldosteronului nu este recomandată.37**

În ultimul deceniu, mai multe studii au arătat că blocanţii receptorilor de angiotensină (BRA), atunci când sunt adăugaţi la terapia de fond cu inhibitori ai ECA, pot duce la îmbunătăţirea morbidităţii şi mortalităţii combinate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică,3-92 atât la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă ischemică, cât şi neischemică. Conform ghidurilor actuale, la pacienţii cu simptomatologie persistentă cu FEVS redusă, care sunt deja trataţi cu terapie convenţională, poate fi luată în considerare adăugarea de blocanţi ai receptorilor de angiotensină II.37 Este important să recunoaştem că, în cazul insuficienţei cardiace cronice, studiile cu blocante ale receptorilor de angiotensină3,92 au fost efectuate în principal la pacienţi cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată (numai cu insuficienţă cardiacă din clasa II până la III NYHA) studiu antagonist în insuficienţa cardiacă cronică incluzând pacienţi cu cauză neischemică) a fost efectuat la pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă (clasa NYHA III-IV). În prezent, nu există studii clinice la scară largă, prospective, randomizate cu blocanţi ai receptorilor de aldosteron la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică uşoară până la moderată şi nu există studii directe care să compare ARA şi blocanţii receptorilor de aldosteron în tratamentul insuficienţei cardiace, fie pentru pacienţii ischemici sau nonischemici.

Digitalis poate fi benefic la pacienţii cu simptome actuale sau anterioare de insuficienţă cardiacă şi FEVS redusă pentru a reduce spitalizările pentru insuficienţă cardiacă. la pacienţii cu DCM decât la pacienţii cu boală cardiacă ischemică, iar retragerea digoxinei duce la o probabilitate semnificativ mai mare de deteriorare clinică la pacienţii cu DCM.93 În studiul Digitalis Investigators' Group26, digoxina a fost asociată cu o reducere semnificativă a unui obiectiv combinat de deces sau spitalizare ca urmare a agravării insuficienţei cardiace la pacienţii cu sinusuri. Acest beneficiu a fost oarecum mai mare la pacienţii cu cauză neischemică decât la cei cu cauză ischemică.26 Adică, pacienţii cu DCM au fost observaţi că au o reducere a riscului cu 33% în obiectivul combinat de deces şi spitalizare cu insuficienţă cardiacă, comparativ cu o reducere de 21% a riscului la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. Cauza acestei diferenţe terapeutice este neclară în acest moment. Într-o cohortă retrospectivă recentă de pacienţi spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă cu disfuncţie sistolică VS pe fond contemporan, tratamentul insuficienţei cardiace incluzând inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi p-blocante, utilizarea digoxinei nu a fost asociată cu îmbunătăţirea supravieţuirii nici la pacienţii cu DCM, nici la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică.94

Recent, adăugarea unei doze fixe de dinitrat de izosorbid plus hidralazină la terapia standard pentru insuficiența cardiacă, inclusiv inhibitori ACE și p-blocante, s-a dovedit a fi eficientă în creșterea supraviețuirii în rândul pacienților negri cu insuficiență cardiacă avansată (clasa NYHA III-IV) și disfuncție sistolică VS95. ca nonischemic (40% din cauza hipertensiunii arteriale), dar analiza de subgrup a rezultatelor în funcție de cauza insuficienței cardiace nu a fost raportată.95 În prezent, combinația de hidralazină și nitrați este recomandată pentru a îmbunătăți rezultatele la afro-americani, cu simptome moderate până la severe de insuficiență cardiacă la terapia optimă cu inhibitori ai ECA, p-blocante și diuretice cu nitrați și diuretice. simptome actuale sau anterioare de insuficiență cardiacă și FEVS redusă cărora nu li se poate administra un inhibitor ECA sau un ARA din cauza intoleranței la medicamente, hipotensiunii arteriale sau insuficienței renale.37

Utilizarea primei generații de antagoniști ai calciului (diltiazem, verapamil sau nifedipină) cu efecte inotrope negative este considerată potențial dăunătoare la pacienții cu insuficiență cardiacă.37 Studii recente cu a doua generație de blocanți ai canalelor de calciu, cum ar fi amlodipina și felodipina, sugerează că acești agenți nu pot fi mai siguri, dar nu beneficiază de supraviețuire la pacienții cu insuficiență cardiacă. Rapoartele inițiale privind beneficiul supraviețuirii cu amlodipină (PRAISE-I)29 la pacienții cu cardiomiopatie dilatată, dar nu ischemică nu au reușit să fie reproduse de studiul randomizat pe scară largă (PRAISE-II) ulterioară, în care supraviețuirea a fost similară atât la pacienții cu IC ischemică, cât și la cei neischemic. Studiile cu felodipină au arătat rezultate similare. În studiul V-HeFT III, felodipina când a fost utilizată ca terapie vasodilatatoare suplimentară la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică a fost sigură, dar nu a avut niciun beneficiu suplimentar.96 În prezent, indiferent de cauza insuficienței cardiace, blocanții canalelor de calciu cu efecte inotrope negative nu sunt recomandați la pacienții cu insuficiență cardiacă și FEVS redusă. În mod similar, alte medicamente despre care se știe că afectează negativ starea clinică a pacienților cu insuficiență cardiacă și FEVS redusă ar trebui evitate sau retrase ori de câte ori este posibil, inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și majoritatea medicamentelor antiaritmice.37

**Dispozitive implantabile pentru terapie antiaritmică. Rolul defibrilatoarelor implantabile pentru prevenirea secundară a morții subite cardiace este clar stabilit atât pentru pacienții cu cardiomiopatie ischemică, cât și pentru cei cu cardiomiopatie neischemică (vezi capitolul 47). Defibrilatoarele implantabile scad riscul de moarte subită la pacienții cu disfuncție VS care au supraviețuit morții subite cardiace sau tahicardiei sau fibrilației ventriculare susținute.37,97 Pentru prevenția primară, există o mulțime de literatură care susține utilizarea profilactică a defibrilatoarelor implantabile pentru a preveni moartea subită cardiacă la pacienții cu cardiomiocardiopatie ischemică post-EF. infarct,37,98 și există dovezi recente care susțin utilizarea la pacienții cu cardiomiopatie dilatată nonischemică.99 Două studii anterioare, Amiodarone versus Implantable Cardioverter-Defibrillator Trial (AMIOVIRT)100 și studiul DEFINITE101, nu au reușit să demonstreze un beneficiu semnificativ de supraviețuire la pacienții cu cardioterapie non-defibrilatoare implantabilă (ICD) cardiomiopatie și insuficiență cardiacă, în timp ce studiul Sudden**

**Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)99 a furnizat prima dovadă la scară largă a beneficiului supraviețuirii cu ICD pentru prevenirea primară a morții subite cardiace la pacienții cu DCM. În acest studiu, la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa II sau III NYHA și o fracțiune de ejecție VS de 35%, terapia ICD cu o singură derivație, numai șoc a redus mortalitatea globală cu 23%, în timp ce amiodarona nu a avut un efect favorabil asupra supraviețuirii. Cauza insuficienței cardiace a fost non-ischemică în 48%, iar rezultatele nu au variat nici în funcție de cauza ischemică sau non-ischemică. O meta-analiză recentă a studiilor care au înrolat 1854 de pacienți cu insuficiență cardiacă cu cardiomiopatie nonischemică a sugerat o reducere semnificativă cu 31% a mortalității totale în rândul pacienților cu ICD sau terapie cu defibrilator de resincronizare cardiacă (CRT-D) (Figura 24-11).102**

MORTALITATE DE TOATE CAUZELE PRIN PACIENȚII CU NICM RANDOMIZAȚI LA ICD SAU CRT-D
versus TERAPIA MEDICALĂ ÎN PREVENȚIE PRIMARĂ

I 1 1—i—i—iii | 1 1—i—i—iiiiii

0,1 1,0 2,0 10

Trebuie remarcat faptul că pentru pacienții cu indicații standard pentru terapia ICD, dar fără indicație pentru stimularea cardiacă, stimularea cu două camere nu oferă niciun avantaj clinic față de stimularea de rezervă ventriculară și poate fi dăunătoare prin creșterea obiectivului combinat de deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă. mortalitatea la pacienții cu cardiomiopatie dilatată neischemică sau cardiopatie ischemică cu o FEVS mai mică sau egală cu 35% și simptome de clasa funcțională II sau III NYHA în timp ce primesc terapie medicală optimă cronică și care au așteptări rezonabile de supraviețuire cu o stare funcțională bună pentru mai mult de 1 an. 37

**Terapie medicală antiaritmică. Studiile care abordează rolul terapiei antiaritmice în prelungirea supraviețuirii sau prevenirea morții subite în insuficiența cardiacă au dat rezultate disparate. Studiul de supraviețuire al terapiei antiaritmice în insuficiența cardiacă congestivă cu amiodaronă (CHF-STAT)27 a arătat că tratamentul cu amiodaronă a fost eficient în suprimarea aritmiilor ventriculare și îmbunătățirea funcției ventriculare; cu toate acestea, nu a redus incidența morții subite și nici nu a prelungit supraviețuirea în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă, cu excepția unei tendințe de reducere a mortalității în rândul celor cu cardiomiopatie nonischemică. În studiul realizat de Grupo de Estudio de la Sobrevida**

**en la Insuficienţă Cardiaca en Argentina (GESICA),104 amiodarona în doză mică a dus la reducerea mortalităţii totale, a morţii subite cardiace şi a decesului prin insuficienţă cardiacă atât la pacienţii dilataţi nonischemici, cât şi la cei ischemici. După cum sa menţionat anterior, în studiul SCD-HeFT99, amiodarona nu a reuşit să aibă niciun efect benefic asupra supravieţuirii în comparaţie cu un placebo la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, indiferent de cauză. În prezent, terapia medicală antiaritmică este rezervată pentru tratamentul individualizat al aritmiilor simptomatice, în special pentru suprimarea aritmiilor ventriculare după implantarea ICD sau aritmiilor supraventriculare, cum ar fi fibrilaţia atrială.**

Este important de subliniat faptul că p-blocantele s-au dovedit, de asemenea, că reduc riscul de moarte subită cardiacă cu aproximativ 30% la pacienţii cu insuficienţă cardiacă ischemică sau neischemică, în plus faţă de beneficiul lor general în reducerea mortalităţii şi a spitalizărilor cu insuficienţă cardiacă.2-28-88

**Terapia de resincronizare cardiacă. Mulţi pacienţi cu cardiomiopatie dilatată prezintă anomalii ale conducerii cardiace, cum ar fi blocul de ramură stângă sau întârzieri ale conducerii intraventriculare, care pot duce la asincronie ventriculară şi, ca urmare, la reducerea volumului stroke. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, prezenţa blocului de ramură stângă (BBB) sau IVCD degradează şi mai mult funcţia ventriculară, contribuind direct la severitatea simptomelor de insuficienţă cardiacă. Stimularea biventriculară cu derivaţii transvenoase în atriul drept, ventriculul drept şi ventriculul stâng prin sinusul coronar poate restabili resincronizarea cardiacă (vezi capitolul 47). Mai multe studii recente: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)105; Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC)106; Comparaţia terapiei medicale, stimularea şi defibrilarea în insuficienţa cardiacă (COMPANION)107; şi studiile de resincronizare cardiacă-insuficienţă cardiacă (CARE-HF)108 au validat siguranţa şi eficacitatea terapiei de resincronizare cardiacă în insuficienţa cardiacă avansată. Datele din aceste studii au arătat îmbunătăţiri semnificative statistic ale fracţiei de ejecţie VS, clasa New York Heart Association, toleranţa la efort şi calitatea vieţii. Mai mult, studiul COMPANION a demonstrat că la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată şi un interval QRS prelungit, terapia de resincronizare cardiacă a scăzut riscul combinat de deces din orice cauză sau prima spitalizare, iar atunci când este combinată cu un defibrilator implantabil, a redus semnificativ mortalitatea. Studiul CARE-HF108 mai recent a demonstrat că la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, insuficienţă cardiacă de clasa III sau IV datorată disfuncţiei sistolice VS (LVEF <35%) şi asincronii cardiace (QRS >120 msec şi sau alte dovezi de asincronie), resincronizarea cardiacă a îmbunătăţit simptomele şi calitatea vieţii şi a redus riscul de deces. În aceste studii, beneficiul a fost prezent atât la pacienţii cu insuficienţă cardiacă ischemică, cât şi la pacienţii neischemic. Mecanismele propuse implicate în îmbunătăţirea funcţiei ventriculare cu stimularea biventriculară includ îmbunătăţirea contribuţiei septale la ejecţia ventriculară, creşterea timpului de umplere diastolică, reducerea insuficienţei mitrale şi prevenirea remodelării progresive. Terapia de resincronizare poate reduce, de**

**asemenea, aritmiile prin stabilizarea substratului de aritmie şi prin îmbunătăţirea stării insuficienţei cardiace. Actualele ghiduri ACCF/AHA pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace**

**390 recomandă ca pacienţii cu FEVS mai mică sau egală cu 35%, ritm sinusal şi clasa funcţională NYHA III sau simptome ambu- Elatorii clasa IV, cu terapie medicală optimă şi cu o durată QRS mai mare sau egală cu 0,12 secunde, să primească terapie de resincronizare cardiacă, cu sau fără un ICD-37 cel mai recent.**

Studiul CH 24 CRT a demonstrat că la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu simptome cardiace uşoare (clasa I sau II NYHA), cu o fracţie de ejecţie de 30% sau mai puţin şi o durată QRS de 130 msec sau mai mult, resincronizarea cardiacă cu terapia cu defibrilator folosind stimularea biventriculară nu a redus mortalitatea de toate cauzele, dar a redus diferenţa dintre beneficiile combinate ale insuficienţei cardiace. sau cauza neischemică. Superioritatea terapiei de resincronizare cardiacă a fost determinată de o reducere cu 41% a riscului de evenimente de insuficienţă cardiacă, o constatare care a fost evidentă în primul rând la un subgrup prespecificat de pacienţi cu o durată QRS de 150 msec sau mai mult. Terapia de resincronizare cardiacă a fost asociată cu o reducere semnificativă a volumelor VS şi îmbunătăţirea fracţiei de ejecţie. Nu a existat o diferenţă semnificativă între cele două grupuri în ceea ce priveşte riscul general de deces, cu o rată anuală de mortalitate de 3% în fiecare grup de tratament. Rezultatul acestui studiu, precum şi al altor studii viitoare, poate extinde indicaţia terapiei de resincronizare cardiacă la pacienţii relativ asimptomatici (clasa I sau II NYHA) cu o fracţie de ejecţie scăzută şi complex QRS larg. De asemenea, trebuie menţionat că terapia de resincronizare cardiacă nu conferă beneficii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu QRS îngust.110 Într-un studiu recent efectuat la pacienţi cu insuficienţă cardiacă cu FEVS mai mică de 35%, QRS de 130 msec şi insuficienţă cardiacă clasa NYHA III, aproximativ 47% dintre pacienţi au avut insuficienţă cardiacă din cauza non-ischemică. A existat o îmbunătăţire semnificativă a clasei NYHA şi a testului de mers de 6 minute în stratul nonischemic, dar nicio diferenţă în consumul maxim de oxigen sau scorurile calităţii vieţii cu terapia de resincronizare cardiacă.110.

**Anticoagulante (vezi şi capitolul 52). Pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă au factori multipli care predispun la evenimente tromboembolice. Cu toate acestea, adecvarea terapiei anticoagulante cronice în DCM a fost controversată. Studiul Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart failure (WATCH), un studiu multicentric, randomizat, international care compara eficacitatea aspirinei, clopidogrelului si warfarinei la pacientii cu insuficienta cardiaca, a fost cel mai mare studiu de terapii antitrombotice efectuate la pacientii cu insuficienta cardiaca cronica. Se pare că nu a reuşit să arate diferenţe majore între cele trei medicamente pentru a preveni obiectivul combinat al infarctului miocardic nonfatal, al accidentului vascular cerebral şi al mortalităţii.111 În prezent, studiul Warfarin versus Aspirin in Patients with Reduced Cardiac Ejection Fraction (WARCEF), un National Institutes of Health, finanţat de National Institutes of Health, randomizat, dublu-orb, este în continuare**

**înrolare clinică sau dublu-orb. warfarina ar îmbunătăţi supravieţuirea fără evenimente (deces sau accident vascular cerebral) în rândul pacienţilor cu FEVS la 35%, care nu au fibrilaţie atrială sau valve cardiace protetice mecanice şi va oferi informaţii valoroase cu privire la rolul anticoagulării la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În absenţa studiilor controlate, datele disponibile nu susţin utilizarea anticoagulantelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, alţii decât cei cu antecedente de fibrilaţie atrială, accident vascular cerebral anterior sau alte evenimente tromboembolice sau cu tromb vizibil proeminent sau mobil la ecocardiografie.**

Agenţi de modificare a lipidelor

**Statine. Efectele non-lipidice sau pleiotrope ale inhibitorilor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductază (statine) au fost emise ipoteza că modifică în mod benefic mecanismele implicate în insuficienţa cardiacă. În trecut, dovezile din studii experimentale, analize retrospective şi investigaţii clinice limitate au sugerat că terapia cu statine poate îmbunătăţi funcţia ventriculară, starea insuficienţei cardiace şi rezultatele clinice independent de cauza insuficienţei cardiace şi prin alte mecanisme decât efectele statinei asupra dislipidemiei. Cu toate acestea, două studii randomizate, mari, prospective, publicate recent, nu au demonstrat niciun beneficiu clinic semnificativ al statinelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Doza zilnică de 10 mg nu a avut niciun efect asupra rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică de orice cauză.112 În Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure (CORONA), din nou, tratamentul cu rosuvastatină nu a arătat niciun beneficiu în ceea ce priveşte mortalitatea cardiovasculară la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă sistolică. eşec. Acest concept a fost tratat în detaliu în Capitolul 50.**

**Acizi graşi polinesaturaţi (PUFA). Interesant este că în studiul GISSI-HF, administrarea pe termen lung a 1 g pe zi de acizi graşi polinesaturaţi omega n-3 a fost foarte eficientă în reducerea atât a mortalităţii de orice cauză, cât şi a internărilor cardiovasculare, atât la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică ischemică, cât şi neischemică (Figura 24-12). În acest studiu, 30% dintre pacienţii înrolaţi erau cu cardiomiopatie dilatată, iar beneficiul PUFA n-3 a fost demonstrat în toate subgrupurile predefinite, inclusiv cauzele neischemice.114 Acest studiu sugerează că acizii graşi polinesaturaţi omega n-3 sunt de ajutor în îmbunătăţirea rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.**

**Imunosupresia şi imunomodularea în DCM. Deşi s-a postulat o patogeneză autoimună pentru cardiomiopatia dilatativă, terapia imunosupresoare nu s-a dovedit a fi eficientă în studiile clinice. Eşecul studiului de tratament al miocarditei115 de a arăta un beneficiu semnificativ pentru terapia imunosupresoare este discutat în capitolul 31.**

Pe baza posibilelor sale efecte imunomodulatoare, imunoglobulina intravenoasă a fost studiată ca un potenţial agent benefic la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. Deşi

mecanismul exact de acţiune al imunoglobulinei intravenoase nu este cunoscut, au fost propuse un număr de mecanisme diferite, inclusiv blocarea receptorului Fc, neutralizarea autoanticorpilor, modularea activităţii citokinelor şi activarea unui receptor Fc inhibitor. Este o terapie eficientă pentru boala Kawasaki la copii şi s-a raportat că îmbunătățește funcţia ventriculară la copiii cu cardiomiopatie dilatată de nou debut şi la femeile cu cardiomiopatie postpartum.116 Rezultatele inițiale promițătoare observate la populaţia adultă nu au fost confirmate de intervenţia multicentrică randomizată, controlată cu placebo, în cardiomiopatia acută şi tricardiopatie (IMA). Acest subiect a fost tratat în continuare în capitolul 11.

Tehnica imunoadsorbţiei, îndepărtarea autoanticorpilor cu imunoadsorbţie prin trecerea plasmei unui pacient peste coloane care conţin anticorpi imobilizaţi împotriva lanţurilor uşoare kappa şi lambda imunoglobulinei (IgG) și a lanţurilor grele IgG a fost raportată a fi benefică în DCM. Wallukat şi colab. au fost primii care au arătat că această tehnică a îndepărtat eficient anticorpii circulanţi direcţionaţi împotriva adrenoreceptorului P1 şi au fost asociate cu o îmbunătăţire a clasei funcţionale NYHA la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată. s-a demonstrat că terapia cu imunoadsorbţie şi substituţia ulterioară a imunoglobulinei G au ca rezultat o scădere marcată a expresiei antigenului HLA de clasa II miocardic (Figura 24-13), reducerea limfocitelor CD4 şi CD8.

3494 3481

2876

2846

2543

2518

2261

2251

2066

1826

1896

1826

1718

1640

1342

1254

949

876

502

446

n-3 PUFA Placebo

**FIGURA 24-12 Curbele Kaplan-Meier pentru timpul până la decesul din toate cauzele sau internarea la spital din motive cardiovasculare cu acizi graşi polinesaturaţi n-3 (n-3 PUFA) versus placebo. Estimările au fost calculate cu un model de riscuri proporţionale Cox, cu ajustare pentru internarea în spital pentru insuficienţă cardiacă în anul precedent, stimulator cardiac anterior şi stenoză aortică. (Din Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Efectul acizilor graşi polinesaturaţi n-3 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (procesul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet 2008; 372:1 223-1 230) din Lancet, reprodus cu permisiune.**

CH 24

**tu**

**3**

**?**

**c"**

**SV**

**IZ> po**

**o**

**3 n n> o^**

**p"**

**o**

Cl

np

**S_**

**o'**

**o**

**p**

Antigenul HLA-clasa II înainte de imunoadsorbţia şi terapia cu IgG

antigenul HLA-clasa II după imunoadsorbţia şi terapia cu IgG

FIGURA 24-13 Modificări ale expresiei antigenului HLA clasa II la acelaşi pacient înainte şi după terapia de 3 luni cu IA şi substituţie ulterioară cu IgG (mărire 400x). (De la Staudt A, Schaper F, Stangl V, et al. Modificări imunohistologice în cardiomiopatia dilatată induse de terapia de imunoadsorbţie şi substituţia ulterioară a imunoglobulinei. Circulation 2001;103:2681-2686.)

numără după 3 luni, şi îmbunătăţiri ale funcţiei VS şi ale stării funcţionale la pacienţii selectaţi cu cardiomiopatie dilatativă.120 În ciuda dovezilor de atenuare a anumitor caracteristici ale inflamaţiei miocardice la pacienţi selectaţi, este important să subliniem lacunele existente în cunoştinţele noastre cu privire la imunoadsorbţia la pacienţii cu

cardiomiopatie dilatativă. În prezent, nu este clar dacă toţi pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă vor beneficia de terapia de imunoadsorbţie sau dacă ar trebui trataţi pacienţii cu niveluri crescute de autoanticorpi circulanţi. În al doilea rând, mecanismul (mecanismul) de acţiune al imunoadsorbţiei nu este cunoscut. Deşi studiile au demonstrat scăderi ale autoanticorpilor circulanţi, nu este deloc clar că s-a stabilit o relaţie cauză-efect. Imunoadsorbţia poate duce la o scădere a rezistenţei vasculare sistemice independent de îndepărtarea autoanticorpilor circulanţi. Astfel, o parte din beneficiul hemodinamic care a fost observat poate fi legată de vasodilataţie şi nu de o îmbunătăţire a funcţiei VS. În al treilea rând, strategia optimă pentru imunoadsorbţie nu a fost încă determinată. Diferiţi anchetatori folosesc diferite protocoale şi diferite dispozitive imunoadsorbante. Din studiile existente nu este clar dacă imunoadsorbţia singură, care ar fi de aşteptat să moduleze imunitatea umorală, va fi suficientă pe termen lung sau dacă ar putea fi necesar să se încorporeze strategii care să conducă şi la suprimarea imunităţii mediate celular.

O strategie recentă de terapie de imunomodulaţie nespecifică bazată pe dispozitiv, care implică reinjectarea sângelui pacienţilor care a fost expus la stres oxidativ ex vivo de către ozon şi lumină ultravioletă, nu a reuşit să arate nicio reducere a mortalităţii şi a spitalizărilor cardiovasculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică cu clasa funcţională II-IV NYHA şi disfuncţie sistolica LV. Interesant este că, prin analiza de subgrup, pacienţii cu cauză nonischemică şi insuficienţă cardiacă clasa II NYHA par să beneficieze de terapia de imunomodulare (vezi şi capitolul 11). Imunomodularea sau terapiile imunosupresoare aşteaptă validarea ulterioară şi identificarea anumitor pacienţi de care aceste strategii de tratament ar putea beneficia.

**Hormonul de creştere (vezi capitolul 21). A existat un entuziasm din ce în ce mai mare pentru utilizarea hormonului de creştere la pacienţii cu DCM, pe baza argumentului că ar putea exista o hipertrofie cardiacă compensatorie inadecvată în această tulburare. Hormonul de creştere şi factorul de creştere asemănător insulinei 1 sunt implicaţi în mai multe procese fiziologice, cum ar fi controlul masei şi funcţiei musculare, compoziţia corpului şi reglarea metabolismului nutrienţilor. Rapoartele anterioare au sugerat că terapia cu hormoni de creştere ar putea creşte masa miocardică şi ar putea reduce dimensiunea camerei VS, ceea ce duce la îmbunătăţirea hemodinamicii, a metabolismului energetic al miocardului şi a clinicii.**

**392 al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.121 Studiile ulterioare randomizate, controlate cu placebo, ale hormonului de creştere uman I recombinant nu au arătat îmbunătăţiri semnificative ale performanţei cardiace sau ale stării clinice a pacienţilor cu cardiomiopatie dilatată, în ciuda creşterilor semnificative ale masei VS legate de modificările concentraţiilor serice de IGF-1. pacienţii cu DCM este necunoscut.**

**Terapia genică (vezi şi capitolul 50). După un deceniu de investigaţii preclinice şi de faza 1 timpurie, terapia genică se dovedeşte probabil a fi o alternativă viabilă la**

**terapiile convenţionale pentru insuficienţa cardiacă. Până acum, în studiile preclinice, trei tipuri de studii de transfer de gene au fost investigate pentru a spori contractilitatea miocardică. Acestea includ modularea homeostazei calciului (supraexprimarea SERCa2 de către modelele DCM de şobolan sau şoareci transgenici), manipularea semnalizării receptorului p-adrenergic (transfecţia sau supraexpresia genei receptorului p-adrenergic la modelele DCM de şobolan sau iepure) şi creşterea rezistenţei cardiomiocitelor la apoptoză (transferul genei adenovirale a antiapoptoticului GKP2 şi Aknockl mic30) cardiomiopatie dilatată asociată cu apoptoza masivă a cardiomiocitelor).122 Cu toate acestea, în prezent, a fost dificil să se dezvolte tehnici de livrare a genelor foarte eficiente în miocard.**

De la identificarea genei pentru distrofia musculară Duchenne în 1987, multe grupuri au raportat abordări de succes pentru livrarea vectorului adenoviral a distrofinei, produsul genei distrofiei musculare Duchenne, care a dus la restaurarea proteinelor complexe de glicoproteine asociate distrofinei la sarcolemă şi ameliorarea simptomelor musculare din cele mai multe modele de strofie animală. genă studiată pe larg care este implicată în DCM, corectarea defectelor distrofinei, asociată cu cardiomiopatia legată de X, nu a fost încă studiată pe deplin la om.122

Angiogeneza şi terapia celulară sunt discutate în capitolul 51.

**Tratamentul anemiei. Anemia este foarte frecventă în insuficienţa cardiacă atât la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică, cât şi la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi este asociată cu rezultate foarte slabe. Datele preliminare au sugerat că tratamentul anemiei cu agenţi de stimulare a eritropoietinei este asociat cu îmbunătăţirea funcţiei cardiace, a clasei funcţionale şi cu reducerea spitalizărilor.124 Cu toate acestea, într-un studiu randomizat controlat placebo pe 319 de pacienţi, tratamentul cu darbepoetină alfa nu a îmbunătăţit semnificativ durata efortului, clasa NYHA, scorul NYHA sau calitatea insuficienţei cardiace non-chimice sau indiferent de viaţă. cauza.125 Un studiu clinic mai definitiv, randomizat, multicentric (Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure—RED-HF) este în curs de desfăşurare pentru a determina eficacitatea tratamentului anemiei cu darbepoetin alfa asupra mortalităţii sau a spitalizărilor cu insuficienţă cardiacă la subiecţii cu disfuncţie sistolică simptomatică VS şi anemie. Până când sunt disponibile mai multe date, siguranţa sau eficacitatea acestor agenţi sau a altor strategii de tratament al anemiei rămâne neclară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.**

***Vitamine, suplimente nutritive. Cu excepţia acizilor graşi polinesaturaţi omega n-3, care s-au dovedit a fi benefice în îmbunătăţirea rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (vezi secţiunea Agenţi care modifică lipidele), alte suplimente alimentare sau nutriţionale, cum ar fi vitamina E sau coenzima Q-10, nu au reuşit să îmbunătăţească în mod constant sau semnificativ funcţia sistolica VS, calitatea vieţii şi alte boli ale pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi alte boli ale VS. disfuncţie la populaţiile occidentale.126 În prezent, utilizarea suplimentelor nutritive ca tratament***

*pentru insuficiența cardiacă nu este indicată la pacienții cu simptome actuale sau anterioare de insuficiență cardiacă sau DCM.37*

*Antrenamentul cu exerciții (vezi și capitolul 57). Multe studii observaționale sau mici au susținut antrenamentul pentru a îmbunătăți rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă, dar majoritatea nu au avut puterea statistică adecvată pentru a măsura efectele antrenamentului asupra rezultatelor clinice. Recentul Trial Controlled Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION), cel mai mare studiu randomizat privind eficacitatea rolului și siguranța antrenamentului fizic în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă, a înrolat peste 2000 de pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă, dintre care 48% au avut cauze nonischemice. În acest studiu, antrenamentul a dus la tendințe nesemnificative de reducere a mortalității de orice cauză, a mortalității cardiovasculare și a spitalizărilor. După ajustarea pentru predictori cu prognostic înalt, antrenamentul a fost asociat cu reduceri modeste, dar semnificative, ale mortalității sau spitalizării de orice cauză și ale mortalității cardiovasculare sau spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă.127 Rezultatele nu au fost diferite în funcție de cauza ischemică sau nonischemică. Orientările actuale recomandă ca antrenamentul fizic să fie luat în considerare pentru pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă stabili din punct de vedere medical, atât pentru pacienții cu cardiomiopatie ischemică, cât și pentru cei cu cardiomiopatie neischemică. Acest subiect este discutat mai detaliat în capitolul 57.*

**Tratamentul insuficienței cardiace acute decompensate în DCM. Managementul standard al insuficienței cardiace acute decompensate la pacienții spitalizați, inclusiv identificarea și tratamentul factorilor precipitanți precum hipertensiunea arterială, aritmiile, infecțiile, emboliile pulmonare, insuficiența renală și nerespectarea medicală sau alimentară; strategii de diagnostic, inclusiv măsurarea peptidei natriuretice de tip B; evaluarea adecvării perfuziei sistemice, monitorizarea stării volumului; tratament cu diuretice, oxigen, restricție de sare, vasodilatatoare, agenți inotropi sau vasopresori atunci când este indicat; monitorizare hemodinamică invazivă la anumiți pacienți cu instabilitate și incertitudine a presiunilor de umplere; continuarea terapiilor standard ale insuficienței cardiace orale; monitorizarea atentă a funcției renale și a electroliților; și coordonarea îngrijirii prespitalicești și postspitale sunt foarte asemănătoare la pacienții cu DCM ischemic sau nonischemic.37 Studiile recente cu antagoniști ai receptorilor de vasopresină, nesiritidă sau antagoniști ai receptorilor de adenozină inițiate pentru tratamentul acut al pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă nu au demonstrat niciun beneficiu în ceea ce privește mortalitatea pe termen lung sau insuficiența cardiacă, indiferent de cauza ischemică sau non-ischemică. Acest subiect este discutat în detaliu în capitolul 43.**

*Dispozitive mecanice de sprijin circulator. În ultimele 2 decenii, dispozitivele mecanice de suport circulator au evoluat constant în managementul clinic al insuficienței cardiace în stadiu terminal și au apărut ca un standard de îngrijire pentru tratamentul*

***insuficienței cardiace acute și cronice refractare la terapia medicală convențională, atât pentru pacienții cu cardiomiopatie dilatativă ischemică, cât și neischemică. Posibilele indicații pentru utilizarea suportului circulator mecanic sunt șocul cardiogen acut ca punte către transplant, o punte către recuperare și, mai recent, ca terapie de destinație. Datorită potențialului de recuperare a țesuturilor, pacienții cu DCM au fost de interes special pentru studiul inversării remodelării și îmbunătățirii funcției contractile cu dispozitive de suport cardiac. Aceste modalități sunt discutate în continuare în capitolul 56.***

**Tratamentul chirurgical al cardiomiopatiei dilatate. De zeci de ani, au existat numeroase intervenții chirurgicale pentru îmbunătățirea performanței VS, inversarea sau atenuarea remodelării VS, diminuarea contribuției insuficienței valvulare la pacienții cu DCM. Aceste intervenții au variat de la chirurgie de reconstrucție ventriculară, suport VS cu cardiomioplastie dinamică (cu utilizarea mușchiului latissimus dorsi), dispozitive pasive de reținere sau dispozitive Mysplint și chirurgie de valvă mitrală până la ventriculectomie parțială stângă. În ciuda entuziasmului inițial, majoritatea studiilor pe termen lung cu ventriculectomie stângă parțială nu au demonstrat o îmbunătățire susținută a rezultatelor clinice; prin urmare, ventriculectomia stângă parțială nu este recomandată la pacienții cu CMP nonischemic.37 Suportul ventricular stâng cu dispozitive pasive de izolare a fost asociat cu un impact benefic susținut asupra dimensiunii și formei VS la pacienți.**

cu DCM, dar beneficiul de supraviețuire pe termen lung nu a fost demonstrat. Sunt efectuate studii suplimentare și pot oferi o perspectivă asupra pacienților care pot beneficia de aceste proceduri. Acest subiect este discutat în detaliu în Capitolul 55.

MULȚUMIRI

Cercetarea analizată aici a fost susținută, parțial, de fonduri de cercetare de la Departamentul Afacerilor Veteranilor și NIH (R01HL073017, R01HL089543, K30RR022295). Dr. Bozkurt este beneficiarul premiului pentru Programul de intrare în revizuire MERIT pentru afacerile veteranilor.

REFERINȚE

Richardson, P., McKenna, W., Bristow, M., și colab. (1996). Raportul Organizației Mondiale a Sănătății/societății internaționale și grupului de lucru al Federației de Cardiologie din 1995 privind definirea și clasificarea cardiomiopatiilor. Circulation, 93, 841-842.

Grupul de studiu MERIT-HF. (1999). Efectul metoprololului CR/XL în insuficiența cardiacă cronică: studiu randomizat de intervenție cu metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Cohn, JN, & Tognoni, G. (2001). Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficiența cardiacă cronică. N Engl J Med, 345, 1667-1675.

Adams, KF, Jr., Fonarow, GC, Emerman, CL, et al. (2005). Caracteristicile şi rezultatele pacienţilor spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă în Statele Unite: justificare, proiectare şi observaţii preliminare din primele 100.000 de cazuri din Registrul naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHERE). Am Heart J, 149, 209-216.

Manolio, TA, Baughman, KL, Rodeheffer, R., et al. (1992). Prevalenţa şi etiologia cardiomiopatiei dilatate idiopatice (rezumatul unui atelier al Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge. J Cardiol, 69, 1458-1466.

Dries, DL, Exner, DV, Gersh, BJ şi colab. (1999). Diferenţele rasiale în rezultatul disfuncţiei ventriculare stângi. N Engl J Med, 340, 609-616.

Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G., et al. (1999). Diferenţele rasiale în răspunsul la terapia pentru insuficienţă cardiacă: analiza studiilor vasodilatatoare-insuficienţă cardiacă. Grup de studiu privind vasodilatatorul-insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 5, 178-187.

BEST Investigatori. (2001). Un studiu al beta-blocantului bucindolol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 344, 1659-1667.

Exner, DV, Dries, DL, Domanski, MJ, et al. (2001). Răspuns mai mic la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la negru în comparaţie cu pacienţii albi cu disfuncţie ventriculară stângă. N Engl J Med, 344, 1351-1357.

Dries, DL, Strong, MH, Cooper, RS, et al. (2002). Eficacitatea inhibării enzimei de conversie a angiotensinei în reducerea progresiei de la disfuncţia ventriculară stângă asimptomatică la insuficienţa cardiacă simptomatică la pacienţii alb-negru. J Am Coll Cardiol, 40, 311-317.

Ho, KK, Anderson, KM, Kannel, WB şi colab. (1993). Supravieţuirea după debutul insuficienţei cardiace congestive la subiecţii studiului cardiac Framingham. Circulation, 88, 107-115.

Schocken, DD, Arrieta, MI, Leaverton, PE, et al. (1992). Prevalenţa şi rata mortalităţii insuficienţei cardiace congestive în Statele Unite. J Am Coll Cardiol, 20, 301-306.

Anchetatorii SOLVD. (1991). Efectul enalaprilului asupra supravieţuirii la pacienţii cu fracţii de ejecţie ventriculare stângi reduse şi insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med, 325, 293-302.

Bourassa, MG, Gurne, O., Bangdiwala, SI, et al. (1993). Istoria naturală şi tiparele practicii curente în insuficienţa cardiacă. Studiile investigatorilor disfuncţiei ventriculare stângi (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 22, 14A-19A.

Ghali, JK, Pina, IL, Gottlieb, SS, et al. (2002). Metoprolol CR/XL la pacienţii de sex feminin cu insuficienţă cardiacă: analiza experienţei în studiul de intervenţie randomizat cu eliberare prelungită cu metoprolol în insuficienţa cardiacă (MERIT-HF). Circulaţie, 105, 1585-1591.

Simon, T., Mary-Krause, M., Funck-Brentano, C., et al. (2001). Diferenţele de sex în prognosticul insuficienţei cardiace congestive: rezultate din studiul bisoprololului insuficienţei cardiace (CIBIS II). Circulation, 103, 375-380.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficienţă cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557-1562.

Nieminen, MS, Harjola, VP, Hochadel, M., şi colab. (2008). Diferenţele legate de sex la pacienţii care prezintă insuficienţă cardiacă acută. Rezultatele sondajului EuroHeart II. Eur J Heart Fail, 10, 140-148.

Dec, GW şi Fuster, V. (1994). Cardiomiopatie dilatată idiopatică. N Engl J Med, 331, 1564-1575.

Sugrue, DD, Rodeheffer RJ, Codd, MB şi colab. (1992). Cursul clinic al cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Un studiu bazat pe populaţie. Ann Intern Med, 117, 117-123.

Kubo, T., Matsumura, Y., Kitaoka, H., şi colab. (2008). Îmbunătăţirea prognosticului cardiomiopatiei dilatative la vârstnici în ultimii 20 de ani. J Cardiol, 52, 111-117.

Amoah, AG şi Kallen, C. (2000). Etiologia insuficienţei cardiace văzută de la un centru naţional de trimitere cardiacă din Africa. Cardiologie, 93, 11-18.

Felker, GM, Thompson, RE, Hare, JM şi colab. (2000). Cauzele care stau la baza şi supravieţuirea pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie iniţial inexplicabilă. N Engl J Med, 342, 1077-1084.

Steimle, AE, Stevenson, LW, Fonarow, GC şi colab. (1994). Predicţia ameliorării cardiomiopatiei cu debut recent după trimiterea pentru transplant de inimă. J Am Coll Cardiol, 23, 553-559.

Ehlert, FA, Cannom, DS, Renfroe, EG, et al. (2001). Comparaţia dintre cardiomiopatia dilatată şi boala coronariană la pacienţii cu aritmii ventriculare care pun viaţa în pericol: diferenţe de prezentare şi rezultat în registrul AVID. Am Heart J, 142, 816-822.

Grupul de Investigare Digitalis. (1997). Efectul digoxinei asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 336, 525-533.

Singh, SN, Fletcher, RD, Fisher, SG şi colab. (1995). Amiodarona la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi aritmie ventriculară asimptomatică. Studiu de supravieţuire a terapiei antiaritmice în insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 333, 77-82.

Anchetatori şi Comitete CIBIS-II. (1999). Studiul II al bisoprololului insuficienţei cardiace (CIBIS-II): un studiu randomizat. Lancet, 353, 9-13.

Packer, M., O'Connor, CM, Ghali, JK, et al. (1996). Efectul amlodipinei asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică severă. Grup de studiu prospectiv randomizat de evaluare a supravieţuirii amlodipinei. N Engl J Med, 335, 1107-1114.

Pian, MR (2002). Cardiomiopatie alcoolică: incidenţă, caracteristici clinice şi fiziopatologie. Cufăr, 121, 1638-1650.

Walsh, CR, Larson, MG, Evans, JC, et al. (2002). Consumul de alcool şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă în studiul Framingham cardiac. Ann Intern Med, 136, 181-191.

Abramson, JL, Williams, SA, Krumholz, HM, et al. (2001). Consum moderat de alcool şi risc de insuficienţă cardiacă în rândul persoanelor în vârstă. JAMA, 285, 1971-1977.

Lang, RM, Borow, KM, Neumann, A., et al. (1985). Efecte cardiace adverse ale ingerării acute de alcool la adulţii tineri. Ann Intern Med, 102, 742-747.

Preedy, VR, Atkinson, LM, Richardson, PJ și colab. (1993). Mecanisme de afectare cardiacă indusă de etanol. Br Heart J, 69, 197-200.

Bakeeva, LE, Skulachev, VP, Sudarikova, YV, et al. (2001). Mitocondriile intră în nucleu (o altă problemă în alcoolismul cronic). Biochimie (Mosc), 66, 1335-1341.

Pavan, D., Nicolosi, GL, Lestuzzi, C., et al. (1987). Normalizarea variabilelor funcţiei ventriculare stângi la pacienţii cu cardiomiopatie alcoolică după încetarea consumului excesiv de alcool: un studiu ecocardiografic. Eur Heart J, 85, 535-540.

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009). Actualizare focalizată în 2009: Ghidurile ACCF/AHA pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace la adulţi: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/American Heart Association privind ghidurile de practică: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internaţională pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor. Tiraj, 119, 1977-2016.

Chakko, S., & Myerburg, RJ (1995). Complicaţiile cardiace ale abuzului de cocaină. Clin Cardiol, 18, 67-72.

Om, A., Warner, M., Sabri, N., et al. (1992). Frecvenţa bolii coronariene şi a disfuncţiei ventriculului stâng la consumatorii de cocaină. Am J Cardiol, 69, 1549-1552.

Virmani, R., Robinowitz, M., Smialek, JE, et al. (1988). Efectele cardiovasculare ale cocainei: un studiu de autopsie pe 40 de pacienți. Am Heart J, 115, 1068-1076.

Bozkurt, B., Kribbs, S., Clubb, FJ, Jr., et al. (1998). Concentraţiile relevante din punct de vedere patofiziologic ale factorului de necroză tumorală-a promovează disfuncţia ventriculară stângă progresivă şi remodelarea la șobolani. Circulation, 97, 1382-1391.

Barbaro, G., Di Lorenzo, G., Grisorio, B., et al. (1998). Incidenţa cardiomiopatiei dilatate şi detectarea HIV în celulele miocardice ale pacienţilor HIV pozitivi. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS. N Engl J Med, 339, 1093-1099.

Raidel, SM, Haase, C., Jansen, NR, et al. (2002). Expresia transgenică miocardică ţintită a HIV Tat provoacă cardiomiopatie şi leziuni mitocondriale. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282, H1672-H1678.

Kaul, S., Fishbein, MC şi Siegel, RJ (1991). Manifestări cardiace ale sindromului imunodeficienţei dobândite: o actualizare din 1991. Am Heart J, 122, 535-544.

Grody, WW, Cheng, L. şi Lewis, W. (1990). Infecţia inimii cu virusul imunodeficienţei umane. Am J Cardiol, 66, 203-206.

Rossi, MA şi Bestetti, RB (1995). Provocarea cardiomiopatiei chagasice. Rolurile patologice ale anomaliilor autonome, mecanismele autoimune şi modificările microvasculare şi implicaţiile terapeutice. Cardiologie, 86, 1-7.

Burke, AP, Saenger, J., Mullick, F., et al. (1991). Miocardită de hipersensibilitate. Arch Pathol Lab Med, 115, 764-769.

Paradiso, M., Gabrielli, F., Masala, C., et al. (2001). Evaluarea implicării miocardice în lupusul eritematos sistemic prin electrocardiografie şi ecocardiografie cu medie de semnal. Acta Cardiol, 56, 381-386.

Kazzam, E., Caidahl, K., Hallgren, R., et al. (1991). Evaluarea non-invazivă a funcţiei sistolice a ventriculului stâng în scleroza sistemică. Eur Heart J, 12, 151-156.

Goldenberg, J., Ferraz, MB, Pessoa, AP, et al. (1992). Implicarea cardiacă simptomatică în artrita reumatoidă juvenilă. Int J Cardiol, 34, 57-62.

Elkayam, U., Tummala, PP, Rao, K., et al. (2001). Rezultatele materne şi fetale ale sarcinilor ulterioare la femeile cu cardiomiopatie peripartum. N Engl J Med, 344, 1567-1571.

O'Connell, JB, Costanzo-Nordin, MR, Subramanian, R., et al. (1986). Cardiomiopatia peripartum: caracteristici clinice, hemodinamice, histologice şi prognostice. J Am Coll Cardiol, 8, 52-56.

Alpert, MA (2001). Cardiomiopatia obezităţii: fiziopatologia şi evoluţia sindromului clinic. Am J Med Sci, 321, 225-236.

Schulze, PC (2009). Acumularea lipidelor miocardice şi lipotoxicitatea în insuficienţa cardiacă. J Lipid Res, 50(11), 2137-2138.

Kenchaiah, S., Evans, JC, Levy, D., şi colab. (2002). Obezitatea şi riscul de insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 347, 305-313.

Bozkurt, B. şi Deswal, A. (2005). Obezitatea ca factor de prognostic în insuficienţa cardiacă cronică simptomatică. Am Heart J, 150, 1233-1239.

Alpert, MA, Lambert, CR, Panayiotou, H., et al. (1995). Relaţia dintre durata obezităţii morbide şi masa ventriculară stângă, funcţia sistolică şi umplerea diastolică şi efectul pierderii în greutate. Am J Cardiol, 76, 1194-1197.

Ristow, B., Rabkin, J. şi Haeusslein, E. (2008). Îmbunătăţirea cardiomiopatiei dilatative după chirurgia bariatrică. J Card Fail, 14, 198-202.

Sayin, T. şi Guldal, M. (2005). Sibutramină: posibilă cauză a unei cardiomiopatii reversibile. Int J Cardiol, 99, 481-482.

Beck-da-Silva, L., Higginson, L., Fraser, M., et al. (2005). Efectul orlistat la pacienţii obezi cu insuficienţă cardiacă: un studiu pilot. Congest Heart Fail, 11, 118-123.

Klein, I. şi Ojamaa, K. (2001). Hormonul tiroidian şi sistemul cardiovascular. N Engl J Med, 344, 501-509.

Lee, RT, Plappert, M. şi Sutton, MG (1990). Forţa de ejecţie sistolică a ventriculului stâng deprimat în hipotiroidie. Am J Cardiol, 65, 526-527.

Colao, A., Marzullo, P., Di Somma, C., et al. (2001). Hormonul de creştere şi inima. Clin Endocrinol (Oxf), 54, 137-154.

Osterziel, KJ, Strohm, O., Schuler, J., et al. (1998). Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al hormonului uman de creştere recombinant la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică din cauza cardiomiopatiei dilatative. Lancet, 351, 1233-1237.

Djoenaidi, W., Notermans, SL, & Dunda, G. (1992). Cardiomiopatie Beriberi. Eur J Clin Nutr, 46, 227-234.

Retter, AS (1999). Carnitina şi rolul ei în bolile cardiovasculare. Heart Dis, 1, 108113.

Razeghi, P., Young, ME, Ying, J., et al. (2002). Reglarea în jos a expresiei genelor metabolice în inima umană defectuoasă înainte şi după descărcarea mecanică. Cardiologie, 97, 203-209.

Holubarsch, CJ, Rohrbach, M., Karrasch, M., et al. (2007). Un studiu clinic multicentric randomizat dublu-orb pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa a două doze de etomoxir în comparaţie cu placebo la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă moderată: studiul ERGO (etomoxir pentru recuperarea oxidării glucozei). Clin Sci (Londra), 113, 205-212.

Cheng, TO (2002). Deficit de seleniu şi cardiomiopatie. JR Soc Med, 95, 219220.

Mahon, NG, Coonar, AS, Jeffery, S., et al. (2000). Mutaţii ale genei hemocromatozei în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Heart, 84, 541-547.

Gochee, PA şi Powell, LW (2001). Ce este nou în hemocromatoză. Curr Opin Hematol, 8, 98-104.

Wojcik, JP, Speechley, MR, Kertesz, AE şi colab. (2002). Istoria naturală a homozigoţilor C282Y pentru hemocromatoză. Can J Gastroenterol, 16, 297-302.

Umana, E., Solares, CA şi Alpert, MA (2003). Cardiomiopatie indusă de tahicardie. Am J Med, 114, 51-55.

Shelton, RJ, Clark, AL, Goode, K., şi colab. (2009). Un studiu randomizat, controlat al frecvenţei versus controlul ritmului la pacienţii cu fibrilaţie atrială cronică şi insuficienţă cardiacă: (studiu CAFE-II). Heart, 95, 924-930.

Limas, CJ, Goldenberg, IF şi Limas, C. (1989). Autoanticorpi împotriva |3-adrenoceptori în cardiomiopatia dilatativă idiopatică umană. Circ Res, 64, 97-103.

Carlquist, JF, Menlove, RL, Murray, MB şi colab. (1991). Asocieri de antigen HLA clasa II (DR şi DQ) în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Circulation, 83, 515-522.

Maisel, AS, Krishnaswamy, P., Nowak, RM, et al. (2002). Măsurarea rapidă a peptidei natriuretice de tip B în diagnosticul de urgenţă al insuficienţei cardiace. N Engl J Med, 347, 161-167.

Koglin, J., Pehlivanli, S., Schwaiblmair, M., şi colab. (2001). Rolul peptidei natriuretice cerebrale în stratificarea riscului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 38, 1934-1941.

Troughton, RW, Frampton, CM, Yandle, TG, et al. (2000). Tratamentul insuficienţei cardiace ghidat de concentraţiile plasmatice ale peptidei natriuretice cerebrale aminoterminale (N-BNP). Lancet, 355, 1126-1130.

Dhaliwal, AS, Deswal, A., Pritchett, A., et al. (2009). Reducerea nivelurilor de BNP cu tratamentul insuficienţei cardiace decompensate şi a evenimentelor clinice viitoare. J Card Fail, 15, 293-299.

Mizuno, Y., Yoshimura, M., Harada, E., et al. (2000). Nivelurile plasmatice ale peptidelor natriuretice de tip A şi B la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică sau cardiomiopatie dilatată idiopatică. Am J Cardiol, 86, 1036-1040, A11.

Mancini, DM, Wong, KL şi Simson, MB (1993). Valoarea prognostică a unei electrocardiograme anormale a semnalului mediu la pacienţii cu cardiomiopatie congestivă nonischemică. Circulation, 87, 1083-1092.

Wallis, DE, O'Connell, JB, Henkin, RE, et al. (1989). Anomalii de mişcare a peretelui segmentar în cardiomiopatia dilatată. J Am Coll Cardiol, 13, 311-315.

Glamann, DB, Lange, RA, Corbett, JR, et al. (1992). Utilitatea diferitelor tehnici cu radionuclizi pentru a distinge cardiomiopatia dilatativă ischemică de cea neischemică. Arch Intern Med, 152, 769-772.

Dec, GW, Palacios, I., Yasuda, T., et al. (1990). Imagistica cardiacă cu anticorpi antimiozină: rolul său în diagnosticul miocarditei. J Am Coll Cardiol, 16, 97-104.

Assomull, RG, Prasad, SK, Lyne, J., şi colab. (2006). Rezonanţa magnetică cardiovasculară, fibroza şi prognosticul în cardiomiopatia dilatativă. J Am Coll Cardiol, 48, 19771985.

Mason, JW (1989). Meritul clinic al biopsiei endomiocardice. Circulation, 79, 971-979.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Grupul de studiu al insuficienţei cardiace cu carvedilol din SUA. N Engl J Med, 334, 1349-1355.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Investigatorii studiului randomizat de evaluare a aldactonei. N Engl J Med, 341, 709-717.

Bozkurt, B., Agoston, I., & Knowlton, AA (2003). Complicaţiile utilizării inadecvate a spironolactonei în insuficienţa cardiacă: când un medicament vechi iese din linii directoare noi. J Am Coll Cardiol, 41, 211-214.

Juurlink, DN, Mamdani, MM, Lee, DS, et al. (2004). Ratele de hiperkaliemie după publicarea studiului randomizat de evaluare a aldactonei. N Engl J Med, 351, 543-551.

McMurray, JJ, Ostergren, J., Swedberg, K., şi colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolică a ventriculului stâng redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. Lancet, 362, 767-771.

Adams, KF, Jr., Gheorghiade, M., Uretsky, BF, et al. (1997). Pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară se agravează în timpul întreruperii tratamentului cu digoxină. J Am Coll Cardiol, 30, 42-48.

Dhaliwal, AS, Bredikis, A., Habib, G., et al. (2008). Digoxină şi rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolice în terapia de fond contemporană a insuficienţei cardiace. Am J Cardiol, 102, 1356-1360.

Taylor, AL, Ziesche, S., Yancy, C., şi colab. (2004). Combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 351, 2049-2057.

Cohn, JN, Ziesche, S., Smith, R., şi colab. (1997). Efectul antagonistului de calciu felodipin ca terapie vasodilatatoare suplimentară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică trataţi cu enalapril: V-HeFT III. Grup de studiu Vasodilatator-Insuficienţă cardiacă (V-HeFT). Circulation, 96, 856-863.

Anchetatorii AVID. (1997). O comparaţie a terapiei medicamentoase antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienţii resuscitaţi din aritmii ventriculare aproape fatale. N Engl J Med, 337, 1576-1583.

Moss, AJ, Zareba, W., Hall, WJ, et al. (2002). Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienţii cu infarct miocardic şi fracţie de ejecţie redusă. N Engl J Med, 346, 877-883.

Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB şi colab. (2005). Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 352, 225-237.

Strickberger, SA, Hummel, JD, Bartlett, TG, et al. (2003). Amiodarona versus cardioverter-defibrilator implantabil: studiu randomizat la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată neischemică şi tahicardie ventriculară asimptomatică nesusţinută - AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol, 41, 1707-1712.

Kadish, A., Dyer, A., Daubert, JP, şi colab. (2004). Implantarea profilactică a defibrilatorului la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă neischemică. N Engl J Med, 350, 21512158.

Desai, AS, Fang, JC, Maisel, WH, et al. (2004). Defibrilatoare implantabile pentru prevenirea mortalităţii la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. JAMA, 292, 2874-2879.

Wilkoff, BL, Cook, JR, Epstein, AE, şi colab. (2002). Stimularea cu dublă cameră sau stimularea de rezervă ventriculară la pacienţii cu un defibrilator implantabil: studiul cu dublă cameră şi defibrilator implantabil VVI (DAVID). JAMA, 288, 3115-3123.

Doval, HC, Nul, DR, Grancelli, HO, et al. (1994). Studiu randomizat al amiodaronei cu doze mici în insuficienţa cardiacă congestivă severă. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Lancet, 344, 493-498.

Abraham, WT, Fisher, WG, Smith, AL şi colab. (2002). Resincronizarea cardiacă în insuficienţa cardiacă cronică. N Engl J Med, 346, 1845-1853.

Linde, C., Leclercq, C., Rex, S., et al. (2002). Beneficiile pe termen lung ale stimularii biventriculare în insuficienţa cardiacă congestivă: rezultate din studiul de stimulare multisit în cardiomiopatie (MUSTIC). J Am Coll Cardiol, 40, 111-118.

Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J., şi colab. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficienţa cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 350, 2140-2150.

Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E., şi colab. (2005). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 352, 1539-1549.

Moss, AJ, Hall, WJ, Cannom, DS şi colab. (2009). Terapia de resincronizare cardiacă pentru prevenirea evenimentelor de insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 361, 1329-1338.

Beshai, JF, Grimm, RA, Nagueh, SF şi colab. (2007). Terapia de resincronizare cardiacă în insuficienţa cardiacă cu complexe QRS înguste. N Engl J Med, 357, 2461-2471.

Massie, BM, Krol, WF, Ammon, SE, et al. (2004). Studiul cu warfarină şi terapia antiplachetă în insuficienţa cardiacă (WATCH): justificare, design şi caracteristicile iniţiale ale pacientului. J Card Fail, 10, 101-112.

Tavazzi, L., Maggioni, AP, Marchioli, R., et al. (2008). Efectul rosuvastatinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (trialul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1231-1239.

Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., et al. (2007). Rosuvastatina la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă sistolice. N Engl J Med, 357, 2248-2261.

Tavazzi, L., Maggioni, AP, Marchioli, R., et al. (2008). Efectul acizilor graşi polinesaturaţi n-3 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (procesul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1223-1230.

Mason, JW, O'Connel, JB, Herskowitz, A., şi colab. (1995). Un studiu clinic de terapie imunosupresoare pentru miocardită. N Engl J Med, 333, 269-275.

Bozkurt, B., Villaneuva, FS, Holubkov, R., et al. (1999). Imunoglobulină intravenoasă în terapia cardiomiopatiei peripartum. J Am Coll Cardiol, 34, 177-180.

Wallukat, G., Reinke, P., Dorffel, WV, şi colab. (1996). Îndepărtarea autoanticorpilor în cardiomiopatia dilatată prin imunoadsorbţie. Int J Cardiol, 54, 191-195.

Felix, SB, Staudt, A., Dorffel, WV, et al. (2000). Efectele hemodinamice ale imunoadsorbţiei şi substituţia ulterioară a imunoglobulinei în cardiomiopatia dilatativă: rezultate de trei luni dintr-un studiu randomizat. J Am Coll Cardiol, 35, 1590-1598.

Muller, J., Wallukat, G., Dandel, M., şi colab. (2000). Adsorbţia imunoglobulinei la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circulation, 101, 385-391.

Staudt, A., Schaper, F., Stangl, V., şi colab. (2001). Modificări imunohistologice în cardiomiopatia dilatativă induse de terapia de imunoadsorbţie şi substituţia ulterioară cu imunoglobuline. Circulation, 103, 2681-2686.

Fazio, S., Sabatini, D., Capaldo, B., et al. (1996). Un studiu preliminar al hormonului de creştere în tratamentul cardiomiopatiei dilatative. N Engl J Med, 334, 809-814.

Isner, JM (2002). Terapia genică miocardică. Nature, 415, 234-239.

Dubowitz, V. (2002). Atelier special centenar-101-lea workshop internaţional ENMC: posibilităţi terapeutice în distrofia musculară Duchenne, 30 noiembrie-2 decembrie 2001, tulburare neuromusculară (12). Olanda: Naarden.

Silverberg, DS, Wexler, D., Blum, M., şi colab. (2000). Utilizarea eritropoietinei subcutanate şi a fierului intravenos pentru tratamentul anemiei insuficienţei cardiace congestive severe şi rezistente îmbunătăţeşte funcţia cardiacă şi renală şi clasa funcţională cardiacă şi reduce semnificativ spitalizările. J Am Coll Cardiol, 35, 1737-1744.

Ghali, JK, Anand, IS, Abraham, WT şi colab. (2008). Studiu randomizat dublu-orb cu darbepoetină alfa la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică şi anemie. Circulation, 117, 526-535.

Watson, PS, Scalia, GM, Galbraith, A., et al. (1999). Lipsa efectului coenzimei Q asupra funcţiei ventriculare stângi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 33, 1549-1552.

O'Connor, CM, Whellan, DJ, Lee, KL şi colab. (2009). Eficacitatea şi siguranţa antrenamentului fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION. JAMA, 301, 1439-1450.

CAPITOLUL 25

# Insuficienţa cardiacă ca o consecinţă a cardiomiopatiei restrictive

Ali J. Marian

Cardiomiopatia hipertrofică (HCM) este o boală fascinantă. De la prima sa descriere de către patologul francez Liouville în secolul al XIX-lea, HCM a continuat să intrigă diverşi experţi, de la patologi la clinicieni şi, mai recent, geneticieni. Interesul continuu pentru HCM a fost în mare măsură paralel cu progresele tehnologice din medicină. În consecinţă, HCM a fost în primul rând o entitate patologică pentru prima jumătate a secolului XX1-2 şi a fost în mare parte nerecunoscută ca entitate clinică până în a doua jumătate a secolului XX.3-5 În timpul ultimei ere, descrierea fenotipică a HCM s-a bazat pe dezvoltarea instrumentelor moderne de diagnostic, cum ar fi cateterismul cardiac şi ecocardiografia. În anii 1960, Braunwald şi colab. au inventat termenul „stenoză subaortică hipertrofică idiopatică" sau „IHSS" şi au oferit primele caracteristici hemodinamice cuprinzătoare ale obstrucţiei tractului de ieşire a ventriculului stâng (LV) la pacienţii cu HCM.6-8 Prin urmare, HCM a fost recunoscută în principal ca o boală caracterizată prin obstrucţie a fluxului. Recunoaşterea obstrucţiei tractului de ieşire ca o caracteristică fenotipică majoră a HCM a condus în curând la descrierea miectomiei septului chirurgical printr-o abordare transaortică ca o tehnică eficientă de reducere a obstrucţiei tractului de ieşire, o procedură cunoscută pe scară largă ca procedura Morrow. artera coronară.10 Aceasta din urmă tehnică este eficientă şi în reducerea gradientului tractului de evacuare VS şi pentru ameliorarea simptomatică.

Utilizarea pe scară largă a modului M şi a ecocardiografiei bidimensionale în anii 1970 a extins spectrul fenotipic al HCM dincolo de forma obstructivă pentru a include hipertrofia concentrică a VS şi hipertrofia septală asimetrică (ASH).11 Curând, ecocardiografia Doppler a apărut ca o metodă neinvazivă robustă pentru a demonstra şi a cuantifica obstrucţia VS. disfuncţie în HCM.12-14 Mai recent, imagistica Doppler tisulară a fost aplicată pentru a delimita disfuncţia miocardică, în ciuda funcţiei sistolice globale păstrate, şi pentru a demonstra utilitatea sa potenţială pentru a diagnostica boala precoce şi independent de expresia hipertrofiei cardiace. Descoperirea a fost un eveniment de cotitură şi a fost urmată în curând de identificarea a peste o duzină de gene cauzale şi a câteva sute de mutaţii şi loci modificatori. Cu toate acestea, a devenit, de asemenea, clar că fenotipul în HCM este determinat nu numai de mutaţiile cauzale, ci şi de genele modificatoare şi diverşi alţi factori genetici şi negenetici.

Moartea subită cardiacă (SCD) a fost întotdeauna principala preocupare a pacienţilor şi a medicilor deopotrivă. Îngrijorarea este evidenţiată de faptul că HCM este o cauză majoră a MSC la tineri şi că MSC apare adesea la indivizi aparent sănătoşi şi asimptomatici.18

Provocarea dificilă este stratificarea adecvată a riscului şi identificarea subgrupului de indivizi care sunt

**396 pot avea o mutaţie cauzală de bază pentru HCM sau pot avea un fond genetic care îi face predispuşi la un răspuns hipertrofic I îmbunătăţit la hipertensiunea sistemică. În primul scenariu, hipertensiunea sistemică ar putea servi ca un factor care contribuie la expresia fenotipică a hipertrofiei cardiace în HCM. Cu toate acestea, deşi este convenţională, prezenţa hipertensiunii sistemice CH 25 sau chiar a anomaliilor valvulare nu este suficientă pentru a exclude definitiv HCM. Această dilemă este adesea întâlnită la sportivii profesionişti de competiţie care prezintă hipertrofie cardiacă semnificativă, necesitând distincţia între hipertrofia patologică a HCM şi hipertrofia fiziologică a efortului. Distincţia este crucială deoarece HCM este cea mai frecventă cauză vizibilă a MSC la sportivii profesionişti şi diagnosticul îi împiedică să participe la sporturile de competiţie. Indicii clinice cum ar fi amploarea, severitatea şi tipul hipertrofiei cardiace, ventriculul stâng hiperdinamic, dimensiunea mică a cavităţii VS, prezenţa obstrucţiei tractului de ieşire şi doppler-ul tisular sau anomaliile de rezonanţă magnetică ale miocardului ar putea ajuta la diferenţierea HCM adevărată de alte condiţii hipertrofice.**

Diagnosticul clinic al HCM bazat pe prezenţa hipertrofiei cardiace primare este, de asemenea, agravat de condiţiile de fenocopie, care sunt boli care provoacă hipertrofie cardiacă grosieră şi imită HCM. Condiţiile de fenocopie includ diferite boli de depozitare, boli mitocondriale, sindroame de repetare tripletă şi altele.24-25 Distincţia dintre HCM adevărată şi condiţiile de fenocopie este importantă deoarece patogeneza şi tratamentul lor diferă semnificativ. Distincţia clinică, totuşi, este adesea dificilă deoarece fenotipul grosier, şi anume hipertrofia cardiacă, este foarte asemănător între HCM adevărat şi condiţiile sale de fenocopie. Caracteristicile fenotipice precum prezenţa unui ventricul stâng hiperdinamic şi obstrucţia tractului de ieşire ar favoriza diagnosticul de HCM adevărat. În schimb, prezenţa funcţiei sistolice cardiace globale deprimate, dilatarea cardiacă, defecte de conducere sau implicarea altor organe - cum ar fi surditatea, anomaliile neurologice şi miopatia scheletică - sugerează posibilitatea unei afecţiuni de fenocopie. Adesea, este necesară efectuarea unei biopsii endomiocardice pentru examinarea histologică, inclusiv detectarea tulburărilor miocitelor, care este considerată semnul distinctiv patologic al HCM adevărată. De asemenea, colorarea histologică specifică a secţiunilor miocardice ar putea ajuta la diagnosticarea bolilor de depozitare. De exemplu, starea de fenocopie cauzată de mutaţiile subunităţii y2 a adenozin monofosfat kinazei (AMPK) se datorează depozitării glicogenului în inimă.25-27 Fenotipul este caracterizat prin hipertrofie cardiacă, defect de conducere şi modelul de preexcitaţie pe electrocardiogramă. În cele din urmă, diagnosticul bazat pe genetică este de aşteptat să ofere o distincţie clară între HCM adevărat şi condiţiile de fenocopie. Odată cu progresele în baza genetică moleculară a HCM şi în condiţiile de fenocopie, ne-am aştepta ca screeningul bazat pe genetică să ofere o distincţie solidă între HCM adevărat şi fenocopie. Distincţia bazată pe genetică este probabil să câştige semnificaţie clinică pe măsură ce sunt dezvoltate noi tratamente specifice pentru HCM şi condiţiile de fenocopie.

Deficienţele diagnosticului clinic actual al HCM, care se bazează în primul rând pe o constatare ecocardiografică a hipertrofiei cardiace „inexplicabile", au ridicat interesul pentru diagnosticul bazat pe genetică. Diagnosticul bazat pe genetică este de aşteptat să ofere oportunitatea pentru diagnosticul preclinic al celor cu mutaţii cauzale. Diagnosticul bazat pe genetică nu oferă doar oportunitatea unui diagnostic precoce, dar ar putea avea implicaţii considerabile pentru intervenţiile timpurii pentru a preveni evoluţia fenotipului şi riscul de MSC. Cu toate acestea, pentru ca diagnosticul bazat pe genetică să înlocuiască diagnosticul clinic al HCM şi să devină de rutină, ar fi necesare progrese suplimentare în înţelegerea cauzelor genetice ale HCM şi în tehnicile de screening genetic. În ciuda avantajelor aparente ale diagnosticului şi intervenţiei bazate pe genetice, variabilitatea fenotipică a HCM, chiar şi la cei cu o mutaţie cauzală identică, şi complexitatea factorilor care determină rezultatul clinic limitează oarecum utilitatea clinică a stratificării riscului bazat pe genetic. Astfel, luarea deciziilor clinice în managementul pacienţilor cu HCM ar trebui să cuprindă toţi constituenţii determinanţilor fenotipului, fie că sunt genetici sau de mediu.

PREVALENTA

HCM este o boală relativ frecventă cu o prevalenţă estimată de aproximativ 1 la 500 în populaţia generală.28 Estimarea s-a bazat pe prezenţa unei grosimi a peretelui VS de 15 mm sau mai mare pe o ecocardiogramă la o populaţie relativ tânără cu vârste cuprinse între 23 şi 35 de ani. Această estimare poate subestima prevalenţa reală a HCM din cauza criteriilor de diagnostic stricte utilizate pentru a defini HCM, deoarece mulţi pacienţi cu mutaţia cauzală pot exprima un grad mai uşor de hipertrofie cardiacă. De asemenea, estimarea a fost determinată într-o populaţie relativ tânără şi mulţi indivizi tineri cu mutaţii cauzale pot să nu prezinte încă fenotipul din cauza expresiei fenotipului dependente de vârstă. Astfel, ar fi de aşteptat o prevalenţă mai mare la o populaţie mai în vârstă. Un alt avertisment este prezenţa potenţială a hipertensiunii arteriale sistemice concomitente, care prin definiţie în majoritatea situaţiilor exclude diagnosticul de HCM. Estimarea prevalenţei, totuşi, le include potenţial pe cele cu condiţii de fenocopie, definite ca condiţii care sunt în mare măsură similare cu HCM, dar nu sunt adevărate HCM, deoarece patogeneza lor diferă semnificativ. Prevalenţa stărilor de fenocopie la cei cu diagnosticul clinic de HCM este necunoscută, dar poate cuprinde un număr semnificativ din toate cazurile diagnosticate clinic ca HCM. Astfel, pentru a determina prevalenţa exactă a HCM adevărată, vor fi necesare studii genetice la scară largă împreună cu studii clinice.

MANIFESTĂRI FENOTIPICE

Prezentare clinică

Pacienţii cu HCM prezintă o gamă diversă de fenotipuri clinice, variind de la o evoluţie benignă asimptomatică la cea de insuficienţă cardiacă diastolică severă şi MSC. Majoritatea pacienţilor cu HCM sunt asimptomatici sau uşor simptomatici. Cele mai frecvente simptome sunt dispneea, care apare de obicei la efort; durere toracică, care este atipică pentru că este de origine coronariană; palpitaţii, ameţeli şi mai rar sincope. Sincopa este de obicei cauzată

de aritmii cardiace şi mai rar din cauza hipotensiunii. Sincopa recurentă este adesea un predictor major al MSC şi merită o evaluare completă şi un tratament.29,30 Aritmiile supraventriculare, inclusiv fibrilaţia atrială şi aritmiile ventriculare sunt cele mai frecvente aritmii cardiace şi sunt determinanţi importanţi ai rezultatelor clinice. (WPW) şi, prin urmare, poate dezvolta aritmii reciproce nodale AV. În prezenţa unui model electrocardiografic de preexcitare, ar trebui luată în considerare posibilitatea unor condiţii de fenocopie.20,27.

SCD în HCM

În ciuda eterogenităţii fenotipului clinic, problema cea mai presantă pentru pacienţi, fie că sunt simptomatici sau nu, şi pentru medici este riscul de MSC. Riscul este deosebit de îngrijorător la sportivii tineri de competiţie, deoarece HCM este cea mai frecventă cauză de MSC în acest grup în Statele Unite.

cea mai frecventă cauză de MSC la sportivii profesionişti.34 În ambele condiţii decesul este tragic, deoarece MSC apare adesea ca prima manifestare a bolii la indivizi aparent tineri sănătoşi.18 MSC apare de obicei în timpul sau imediat după efort şi adesea pe terenul de sport.

Nu există un predictor de încredere al SCD în HCM. Cu toate acestea, mai mulţi factori clinici, patologici şi genetici au fost identificaţi ca factori majori de risc pentru MSC la pacienţii cu HCM, inclusiv un episod anterior de stop cardiac, sincopă recurentă, hipertrofie cardiacă severă, prezenţa mai multor serii de tahicardie ventriculară nesusţinută sau tahicardie ventriculară susţinută şi un istoric familial puternic de MSC.

SCD poate apărea şi în absenţa factorilor de risc perceptibili, dar riscul general este scăzut. În stratificarea riscului şi consilierea pacienţilor cu MCH pentru MSC, este important să se ia în considerare riscul global deoarece valoarea predictivă pozitivă a fiecărui marker de risc presupus este relativ scăzută.37-38 În general, MCH este o boală relativ benignă, cu o mortalitate anuală estimată de aproximativ 1% la populaţia adultă, dar mai mare, variind de la 2% la 3%, la copii.19'39-41'3.

Caracteristici morfologice şi funcţionale

Hipertrofia cardiacă este fenotipul morfologic prin excelenţă al HCM, deşi gradul de hipertrofie cardiacă poate fi uşor şi hipertrofia macroscopică poate fi absentă la o mică parte a pacienţilor. De asemenea, o caracteristică tipică a HCM este natura asimetrică a hipertrofiei cardiace cu implicarea predominantă a septului interventricular. Într-adevăr, un raport dintre grosimea septului interventricular şi al peretelui posterior de 1:3 este considerat o caracteristică majoră. Cu toate acestea, hipertrofia cardiacă implică septul şi peretele posterior în aproximativ o treime din cazuri şi la un grup mic de pacienţi hipertrofia este localizată la apex, peretele lateral sau peretele posterior. Pacienţii cu HCM apical pot prezenta fenotipul unic al inversării undei T gigant în derivaţiile precordiale pe o electrocardiogramă. Pacienţii cu HCM apical pot prezenta morbiditate cardiovasculară

semnificativă, dar au un prognostic relativ benign, cu o rată de supravieţuire la 15 ani de aproximativ 95%.42

Dimensiunea cavităţii VS este de obicei mică sau cel puţin nu este dilatată. Tractul de ieşire VS este adesea îngust şi ar putea fi obstrucţionat în continuare fluxul sanguin din cauza mişcării anterioare sistolice (SAM) a foiţei anterioare a valvei mitrale. La o mică parte de pacienţi, valva mitrală poate avea o malpoziţie anatomică şi/sau o foliolă anterioară alungită. Ventriculul stâng este hiperdinamic şi fracţia de ejecţie VS, un indice global al

**CASETA 25-1 Factori potenţiali de risc pentru MSC la pacienţii cu HCM**

**Factori de risc stabiliţi**

Episod anterior de stop cardiac (SCD avortat)

Istoric familial de MSC (mai mult de 1 MSC prematur)

O Mutaţii cauzale, inclusiv mutaţii duble

O Gene modificatoare

Istoricul sincopei

Tahicardie ventriculară susţinută şi repetitivă nesusţinută

Hipertrofie cardiacă severă

**Factori de risc probabili**

Obstrucţia tractului de evacuare a ventriculului stâng

Răspuns anormal al tensiunii arteriale la efort

Fibroza interstitiala severa si tulburarea miocitelor

Debutul precoce al manifestărilor clinice (vârsta tânără)

Prezenţa funcţiei ischemiasistolice miocardice este de obicei crescută sau păstrată. Cu toate acestea, indici mai sensibili ai funcţiei regionale ale VS, cum ar fi imagistica Doppler tisulară, arată afectarea funcţiei miocardice sistolice şi diastolice.43 Trăsătura tipică a HCM este afectarea funcţiei diastolice cardiace şi presiunea finală diastolică a VS crescută, care este motivul principal pentru simptomele insuficienţei cardiace în HCM. Ocazional, fenotipul HCM (adică hipertrofia cardiacă concentrică cu ventricul stâng hiperdinamic) evoluează în fenotipul cardiomiopatiei dilatate (DCM), obstrucţia tractului de ieşire a ventriculului stâng (LVOT) în repaus este prezentă la aproximativ 25% dintre pacienţii cu HCM (Figura 25-1). Obstrucţia este cauzată parţial de îngustarea anatomică a TSVS din cauza hipertrofiei septale şi subaortice şi în parte de obstrucţia dinamică datorată unui ventricul stâng hiperdinamic cu o cavitate mică şi SAM a valvei mitrale. Gradientul LVOT ar putea fi

provocat folosind nitrat de amil, exerciţii fizice sau dobutamina la majoritatea pacienţilor cu HCM. Prezenţa obstrucţiei LVOT este asociată cu mortalitate şi morbiditate semnificativă la pacienţii cu HCM.44 Obstrucţia LVOT are forme de undă caracteristice ale pulsului sistolic VS presiunii periferice cu două componente ale undelor sistolice precoce şi tardive, aceasta din urmă denumită „puls bifid".

Caracteristici histopatologice

Hipertrofia miocitelor cardiace cu nuclei pleiotropi este o caracteristică comună. Cu toate acestea, semnul distinctiv histopatologic al HCM este tulburarea miocitelor cardiace, care este definită ca miocite nealiniate, distorsionate şi adesea scurte şi hipertrofice orientate în direcţii diferite (Figura 25-2). Dezordinea poate cuprinde 20% până la 30% din miocard, spre deosebire de mai puţin de 5% din miocardul inimii normale.45 Dereglarea miocitelor este frecvent întâlnită în întregul miocard, dar considerată mai remarcabilă în septul interventricular. Dereglarea miocitelor este asociată cu riscul de MSC la pacienţii tineri cu HCM.46 De asemenea, fibroza interstiţială este o caracteristică comună a HCM şi este asociată cu aritmii cardiace.46 Alte fenotipuri histopatologice includ o îngroşare subaortică a endocardului, compromiţând şi mai mult tractul de ieşire, îngroşarea mediilor coronare intramurale şi a valvelor mitrale intramurale. foliole alungite. Fenotipurile histopatologice, cum ar fi tulburarea miocitelor, hipertrofia şi fibroza interstiţială sunt asociate cu riscul de MSC, mortalitate şi morbiditate la pacienţii cu HCM.

GENETICA MOLECULARĂ

HCM este o boală genetică. Este familială în aproximativ două treimi din cazuri şi sporadă în restul. Modul de moştenire în HCM familială este autosomal dominant.47 Prin urmare, 50% dintre descendenţi, bărbaţi şi femele în mod egal, vor moşteni mutaţia şi vor dezvolta boala cândva în viaţă. De asemenea, a fost descris un mod autozomal recesiv de moştenire.48 Cazurile sporadice sunt cauzate de moştenirea mutaţiilor de novo ale liniei germinale de la părinţi.49 Mutaţia cauzală într-un caz sporadic va fi transmisă descendenţilor într-un mod autosomal dominant.

Lucrarea de pionierat a Dr. Christine Seidman şi colab. a condus la identificarea primei mutaţii cauzale, şi anume mutaţia R403Q în MYH7 care codifică proteina lanţului greu de p-miozină (MyHC) în familiile cu HCM. familiile cu HCM. De atunci au fost identificate mai mult de o duzină de gene cauzale şi câteva sute de mutaţii în familiile cu HCM (Tabelul 25-1). Astfel, HCM este o boală eterogenă genetic. Cu toate acestea, toate genele cauzale cunoscute, cu excepţia celor care provoacă stări de fenocopie, codifică proteine sarcomrice (Figura 25-3).

Prin urmare, HCM este considerată o boală a proteinelor sarcomere.50 Poate că HCM diagnosticată clinic ar putea fi diferenţiată în cele cauzate de mutaţiile proteinei sarcomere şi HCM adevărate şi cele cauzate de mutaţii ale proteinelor nonsarcomere şi condiţii de fenocopie, cum ar fi tulburările de stocare a glicogenului.

Genele cauzale

Genele cauzale prin definiţie sunt cele care, ori de câte ori sunt mutante, provoacă HCM, deşi cu penetranţă şi expresivitate variabile. În ultimele 2 decenii au fost identificate aproximativ două treimi din toate genele cauzale pentru HCM. Cele mai frecvente gene cauzale pentru HCM sunt MYH7 şi MYBPC3, care codifică p-MyHC şi proteina C de legare a miozinei (MyBP-C). Fiecare este responsabil pentru aproximativ 25% din cazurile de HCM.51-54 Au fost identificate câteva sute de mutaţii diferite în MYH7 şi MYBPC3 în familii şi indivizi cu HCM. Majoritatea mutaţiilor MYH7 sunt localizate în capul globular al |3-MyHC, care este locul activităţii ATPazei şi se leagă de a-actina cardiacă. De asemenea, au fost descrise câteva mutaţii în braţul balama şi coada tijei a |3-MyHC.55-50 În caz contrar, nu există predilecţie evidentă faţă de concentrarea mutaţiilor într-un domeniu specific. O diferenţă demnă de remarcat în mutaţiile MYH7 şi MYBPC3 este prevalenţa mutaţiilor de inserţie/deleţie în MYBPC3, spre deosebire de MYH7, în care marea majoritate a mutaţiilor sunt mutaţii missens. Următoarele gene cauzale cele mai comune sunt TNNT2 şi TNNI3, care codifică troponina T cardiacă şi, respectiv, troponina I cardiacă, fiecare reprezentând aproximativ 3% până la 5% din familiile HCM.51,57,58.

Există un număr mare de gene cauzale neobişnuite pentru HCM, inclusiv TPM1 care codifică a-tropomiozina, ACTC care codifică a-actina cardiacă, TTN care codifică titina, MYL3 care codifică lanţul uşor de miozină esenţială şi MYL2, care codifică lanţul uşor de reglare a miozinei.59-01,02-04.59-01,02-04 filamentele sarcomerului să includă gene care codifică proteinele discului Z, cum ar fi TCAP care codifică telethonina, MYOZ2 care codifică miozenina 2 sau calsarcina 1 şi proteina LIM musculară (CSRP3).05-07 În cele din urmă, mutaţiile în TNNC1, MYH6, MYLK2,

*PLN şi CAV3 care codifică troponina C cardiacă, a-MyHC, kinaza lanţului uşor de miozină, fosfolambanul şi caveolina 3 au fost raportate la pacienţii cu HCM.05,08-71 Cu toate acestea, rolul lor cauzal în HCM este mai puţin sigur.*

Majoritatea mutaţiilor HCM sunt mutaţii missens care afectează de obicei un aminoacid foarte conservat. Cu toate acestea, schimbarea cadrului

mutaţiile care rezultă dintr-o inserţie sau mutaţii ale unei joncţiuni de nucleotide şi splice se găsesc, de asemenea, mai frecvent în MYBPC3 decât în celelalte gene cauzale.51-53-72 Mutaţiile de schimbare a cadrelor conduc de obicei la trunchierea prematură a proteinei, care poate să nu fie exprimată stabil. Un alt punct demn de remarcat este prezenţa mutaţiilor duble, care au fost raportate la o mică parte a pacienţilor cu HCM, dar sunt recunoscute mai des deoarece screening-ul sistemic al multor gene este inclus în analiza genetică.74,75.

Un punct important în studiile genetice ale HCM este problema cauzalității, care este adesea dificil de stabilit în special în cazuri sporadice sau familii mici în care nu poate fi stabilită cosegregarea fenotipului cu moștenirea bolii. De asemenea, „nu există o proteină perfectă", deoarece orice proteină poate avea o variantă polimorfă, inclusiv variante non-sinonime. Astfel, identificarea unei variante nesinonime la un individ cu fenotipul nu trebuie interpretată ca o mutație cauzală. Ar trebui să se ia în considerare frecvența variantei în populația generală, conservarea aminoacidului implicat între specii și efectele biologice și funcționale ale variantelor atunci când se ia în considerare cauzalitatea. În general, elementul analog al postulatelor Koch de cauzalitate trebuie îndeplinit cât mai mult posibil.76

Gene modificatoare

Genele care au variante care afectează expresia și severitatea fenotipului unei singure tulburări genice sunt denumite „gene modificatoare". Variantele sunt denumite „alele modificatoare". Alelele modificatoare, spre deosebire de mutațiile cauzale, nu sunt nici necesare, nici suficiente pentru a provoca HCM. Cu toate acestea, atunci când sunt prezente, ele influențează expresia fenotipică a bolii. În cazul HCM, variantele genelor modificatoare ar putea influența severitatea hipertrofiei cardiace, riscul de MSC și susceptibilitatea la aritmii cardiace sau insuficiență cardiacă. Genele modificatoare sunt parțial responsabile pentru variabilitatea fenotipică a HCM.77 Variabilitatea fenotipică a HCM este notabilă între indivizii cu mutații cauzale diferite și printre indivizii care au mutații cauzale identice77 (Figura 25-4). Influența genelor modificatoare asupra expresiei fenotipice a HCM este cel mai bine ilustrată în HCM familială, în care membrii familiei au o mutație cauzală identică și totuși prezintă variații semnificative în expresia fenotipică.

Variabilitatea interindividuală în expresia fenotipică a HCM se datorează parțial prezenței polimorfismelor unice nucleotide (SNP) și a variantelor structurale denumite adesea variante ale numărului de copii (CNV) în genom. Există câteva milioane de SNP și câteva mii de CNV în genom.78,79 CNV-urile, deși mai puțin frecvente decât SNP-urile, afectează aproximativ trei sferturi din toate nucleotidele variante din genom.78 În consecință, pacienții cu HCM sunt de așteptat să aibă SNP-uri și SV considerabile în genomul lor, care ar putea afecta expresia HCM-ului.

Recent am efectuat o scanare a genomului la membrii unei familii foarte mari cu HCM cauzată de o mutație de inserție în MYBPC3 și am mapat cinci loci modificatori care influențează exprimarea hipertrofiei cardiace. Dimensiunile efectului variază de la o deplasare de aproximativ 8 până la aproximativ 90 g în masa LV, în funcție de heterozigozitatea sau homozigoitatea alelelor modificatoare. Locii modificatori mapați cuprind mai multe gene candidate plauzibile din punct de vedere biologic, inclusiv Grb2 și ITGA8, care au fost implicate în modularea hipertrofiei și fibrozei cardiace la șoareci.81,82.

Prin analiza genelor candidate, mai multe gene au fost implicate ca modificatori pentru hipertrofia cardiacă în HCM. Printre acestea se numără ACE, care codifică enzima de conversie a angiotensinei-1 1.83,84 Polimorfismul de inserție/deleție în ACE, care este

asociat cu nivelurile plasmatice şi tisulare ale ACE1,85 este asociat cu severitatea hipertrofiei cardiace şi riscul de MSC în HCM83,84,86. HCM.17,77 În general, având în vedere complexitatea biologiei moleculare a hipertrofiei cardiace, este de aşteptat ca un număr mare de gene să influenţeze expresia fenotipică a HCM, fiecare conferind un efect modest asupra severităţii hipertrofiei cardiace sau riscului de MSC.

PATOGENEZĂ

Identificarea genelor cauzale pentru HCM a oferit impulsul pentru studii mecaniciste moleculare care au condus la elucidarea parţială a patogenezei moleculare a HCM. Cu toate acestea, evenimentele moleculare precise care leagă mutaţiile cauzale de fenotipurile clinice sau morfologice sunt în mare parte necunoscute, dar par să implice o gamă diversă de căi de semnalizare.87 Se poate simplifica legătura dintre mutaţiile genetice şi fenotipul clinic în trei etape majore: defecte structurale şi funcţionale iniţiale (Figura 25-5, care afectează proteina în sine codificată, nu numai prin mutaţia cauzală a proteinei). dar şi interacţiunile sale cu celelalte proteine. Aceasta este apoi urmată de activarea moleculelor de semnalizare, care, la rândul său, duce la activarea transcripţională a expresiei genelor. Acesta din urmă conduce la fenotipuri moleculare, histologice şi morfologice ale HCM.87 Defectele funcţionale iniţiale sunt diverse, ceea ce reflectă parţial diversitatea genelor şi mutaţiilor cauzale şi reflectă parţial diversitatea funcţiei fiecărei proteine. Printre defectele funcţionale iniţiale se numără sensibilitatea alterată la Ca+2 a activităţii ATPazei miofibrilare,88-90 cinetica încrucişată a actomiozinei91 şi sensibilitatea la Ca+2 la generarea forţei miofibrilare.92-94 Anomaliile funcţionale iniţiale ar putea transmite stres mecanic, biochimic şi bioenergetic asupra miocitelor cardiace care activează semnalul de stres şi moleculele cardiace care activează stresul în serie de molecule cardiace. expresie. Se pare că sunt exprimate diverse reţele de gene şi moleculele de semnalizare sunt activate ca răspuns la mutaţiile cauzale.95,96 Deficitul bioenergetic miocardic, evidenţiat de modificările raportului dintre fosfocreatină cardiacă (PCr) şi adenozin trifosfat (ATP) a fost implicat ca un fenotip intermediar comun, inclusiv în bioenergiile HCM alterate. totuşi, sunt comune diferitelor forme de hipertrofie cardiacă şi pot fi o consecinţă a stresului cardiac.100,101 Alte mecanisme pot include un rol direct pentru proteinele sarcomice sau Z-disk în instigarea căilor de semnalizare hipertrofice, cum ar fi activarea potenţială a căii proteinei fosfatazei 2B calcineurinei prin mutaţii în degradarea miozozeninei, a licăneurinei preferate67. proteinele mutante prin calea ubiquitină-proteazom au fost implicate în patogeneza HCM.102 Defectul funcţional iniţial se reflectă în întreaga inimă prin contracţia şi relaxarea miocardică afectată, care este prezentă înainte şi în absenţa hipertrofiei cardiace. ca răspuns la defectele funcţionale iniţiale transmise de mutaţia cauzală. În consecinţă, hipertrofia cardiacă, fenotipul diagnostic clinic al HCM şi fibroza interstiţială sunt potenţial reversibile prin blocarea moleculelor de semnalizare intermediare.

La pacienţii cu HCM autosomal-dominantă, doar o copie a genei cauzale şi doar jumătate din proteina sarcomică este mutată. Prin urmare, în HCM cauzată de mutaţii missense, care cuprinde majoritatea cazurilor, proteina mutantă exercită un efect dominant-negativ pentru a exprima fenotipul (ipoteza otravă-peptidă). Un număr mic de cauzal

**400 de mutaţii în HCM sunt mutaţii de joncţiune de îmbinare sau mutaţii de schimbare a cadrului. Acestea duc la exprimarea proteinelor trunchiate care ar putea fi degradate de calea ubiquitină-proteazom şi, prin urmare, conduc la un statut al alelei nule. Efectul unor astfel de mutaţii, prin urmare, este „haplo-insuficienţa".73'102 Evenimentul molecular care duce la HCM în stările de haplo-insuficienţă rămâne neclar.**

CH 25 Patogenia tulburării miocitelor, semnul patologic al HCM, pare să fie independentă de patogenia hipertrofiei şi flbrozei cardiace. Am implicat afectarea alinierii miocitelor prin B-catenina-cadherine la joncţiunile aderente ca un mecanism potenţial pentru dezordinea miocitelor.23 Mecanismele alternative includ activarea căilor de semnalizare implicate în formarea axei miocitelor şi alterarea arhitecturii miocardice prin excesul de proteine ale matricei extracelulare.

Determinanţi ai fenotipului cardiac în cardiomiopatia hipertrofică

Fenotipul clinic este rezultatul interacţiunilor complexe şi împletite între constituenţii care contribuie la fenotip. În bolile monogenice precum HCM, mutaţia cauzală este condiţia prealabilă şi un determinant major al fenotipului. Fenotipul, totuşi, rezultă din interacţiunile mutaţiei cauzale cu o varietate de factori genetici şi negenetici (Figura 25-6). Într-un sens, fenotipul clinic al tulburărilor cu o singură genă este un fenotip complex, determinat nu numai de mutaţia cauzală, ci şi de genele modificatoare, ARN-uri necodificatoare, inclusiv microARN, modificarea post-translaţională a proteinelor şi factorii de mediu. Deşi există informaţii considerabile cu privire la semnificaţia fiecărei componente în influenţarea structurii şi funcţiei cardiace în general, rolurile lor în afectarea expresiei fenotipului în HCM sunt puţin înţelese. Cu toate acestea, complexitatea factorilor care determină fenotipul clinic indică limitarea studiilor de corelare genotip-fenotip la oameni cu HCM. Astfel, în stratificarea riscului pacienţilor cu HCM, este important ca toate componentele care contribuie la fenotip să fie incluse în analiză. De asemenea, constatările la un subgrup mic de pacienţi cu HCM ar putea fi limitate la populaţia particulară de studiu şi nu se pot aplica populaţiei generale de HCM.

În ciuda limitărilor recunoscute ale studiilor de corelaţie genotip-fenotip efectuate în populaţii relativ mici, mutaţiile cauzale au un impact semnificativ asupra fenotipului clinic, inclusiv severitatea hipertrofiei cardiace şi riscul de MSC.72'105'106 Datele sugerează că, în ciuda prezenţei unei variabilitati considerabile, mutaţiile în MYH7,

**FIGURA 25-2 Secţiune miocardică subţire colorată cu H&E de la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică care a murit brusc. Există o arhitectură miocardică alterată cu dovezi de hipertrofie şi dezordine a miocitelor.**

spre deosebire de cele din MYBPC3, sunt asociate cu o penetranţă relativ mare cu expresia unei hipertrofii cardiace semnificative relativ devreme în viaţă.105 În schimb, mutaţiile din MYBPC3 par, în general, să fie asociate cu un fenotip uşor care apare de obicei târziu în

viaţă. poate reflecta penetranţa scăzută. Astfel de indivizi pot dezvolta boala mai târziu în viaţă.107 Astfel, dacă moştenirea mutaţiei cauzale nu este exclusă prin screening genetic, cei expuşi riscului trebuie evaluaţi periodic. Impactul prognostic al mutaţiilor asupra riscului de MSC este asociat cu influenţa asupra severităţii hipertrofiei cardiace.108 Se pare, de asemenea, că indivizii cu mutaţii care duc la trunchierea prematură a proteinei sunt asociaţi cu fenotipuri mai severe decât mutaţiile missense.53 Mutaţiile în TNNT2 şi TNNI3 sunt asociate cu un risc de hipertrofie cardiacă relativ mai uşor şi mai proeminent, dar mai proeminent. de SCD.109 Cu toate acestea, niciun fenotip nu este specific unei anumite gene sau mutaţii, iar fenotipurile benigne şi maligne au fost asociate cu genele cauzale comune.110

Un determinant demn de remarcat al fenotipului clinic în HCM este prezenţa mutaţiilor duble, fie în cis, fie în trans.51'74'75 De asemenea, prezenţa unor boli concomitente precum hipertensiunea arterială ar putea creşte penetranţa şi accelera expresia şi severitatea hipertrofiei cardiace. Impactul hipertensiunii asupra expresiei fenotipice a mutaţiilor HCM ar putea fi ilustrat în „cardiomiopatia hipertensivă hipertrofică a vârstnicilor", care se poate dovedi a fi o formă de HCM în combinaţie cu hipertensiunea concomitentă. Se poate presupune că, deoarece hipertrofia este răspunsul secundar al inimii la mutaţiile cauzale, exerciţiile fizice intense ar putea promova creşterea cardiacă şi ar putea creşte expresia hipertrofiei cardiace şi, în consecinţă, riscul de MSC HCM. Datele experimentale dintr-un model de şoarece sugerează contrariul.112 Indiferent, deoarece HCM este cea mai frecventă cauză de MSC la tinerii sportivi de competiţie, pacienţii cu HCM sunt sfătuiţi să nu participe la sporturi de competiţie sau de contact.113

O caracteristică fascinantă a mutaţiilor proteinei sarcomerice este plasticitatea fenotipică. În consecinţă, pacienţii cu HCM cauzate de mutaţii în MYH7, TNNT2 sau TNNI3 pot dezvolta fenotipurile de cardiomiopatie dilatată (DCM) sau cardiomiopatie restrictivă (RCM) în cursul bolii. sindrom.117-119 Baza moleculară a unei astfel de plasticităţi fenotipice este în mare măsură necunoscută, dar poate reflecta topografia mutaţiilor cauzale care conferă diferite efecte structurale şi funcţionale asupra proteinelor mutante şi/sau efectele genelor modificatoare şi ale ARN-urilor necodificatoare. Datele sugerează că mutaţiile care provoacă HCM sunt asociate cu o sensibilitate crescută la Ca+2 a generării forţei miofibrilare şi cu activitatea ATPazei.93'120-126 În schimb, mutaţiile care conduc la DCM sunt asociate cu o sensibilitate redusă la Ca+2 a generării forţei miofibrilare şi cu activitatea ATPazei. şi DCM la oameni oferă efecte diferenţiate asupra interacţiunilor proteină-proteină între constituenţii filamentelor sarcomerice.89

Cardiomiopatie hipertrofică Fenocopie

O fenocopie este un fenotip care imită în mod fals fenotipul adevărat. În cazul HCM, o condiţie de fenocopie va exprima un fenotip care seamănă foarte mult cu HCM, în principal „hipertrofie cardiacă inexplicabilă". Condiţii de fenocopie

au de obicei o cauză diferită şi patogeneza lor diferă de boala pe care o imită. În consecinţă, fenotipul hipertrofiei cardiace în absenţa condiţiilor de încărcare crescută ar putea apărea

într-o varietate de alte afecţiuni, cum ar fi boli de stocare, tulburări mitocondriale şi sindroame de repetare triplet (Tabelul 25-2). Prevalenţa fenocopiei la pacienţii cu diagnosticul clinic de HCM este neclară, dar este estimată a fi în jur de 5% până la 10%. Prevalenţa stărilor de fenocopie poate fi mai mare la copii, probabil din cauza manifestărilor precoce ale stărilor de fenocopie.

Cea mai frecventă fenocopie a HCM la copii este sindromul Noonan, o tulburare autozomal dominantă neobişnuită, caracterizată prin trăsături faciale dismorfe, stenoză pulmonară, retard mental, tulburări de sângerare şi hipertrofie cardiacă. Într-un raport, aproximativ o treime dintre copiii cu diagnosticul clinic de HCM au avut sindromul Noonan.127 Genele cauzale cunoscute sunt proteina-tirozin fosfataza, genele nonreceptoare de tip 11 (PTPN11), SOS, KRAS şi RAF1, care reprezintă împreună aproximativ două treimi din cazuri.128-131 hipertelorism, stenoză pulmonară, organe genitale anormale, întârziere a creşterii şi surditate) este o variantă alelică a sindromului Noonan. Este cauzată în principal de mutaţii în RAF1.129

Bolile de stocare a glicogenului sunt cauze relativ frecvente ale fenocopiei HCM. Boala Danon este o boală de stocare cauzată de mutaţii în LAMP2 care codifică proteina membranară asociată lizozomului 2.25 De asemenea, mutaţiile în PRKAG2, care codifică subunitatea reglatoare y2 a proteinei kinazei activate de AMP (AMPK), duc la stocarea glicogenului în inimă şi hipertrofie cardiacă, defecte de conducere AV şi un model de preexcitare. electrocardiograma.20-27-132-133 Un alt exemplu de boli de stocare care imită MCH este boala Fabry, care este o boală de stocare lizozomală autosomal recesivă.134-135 Prevalenţa estimată a bolii Fabry la populaţia adultă cu diagnostic clinic de MCH este de aproximativ 3%.135 Fenotipul cardiac rezultă din depozitul de glicofingolipid al inimii. Alte caracteristici ale bolii Fabry sunt angiokeratom, insuficienţă renală, proteinurie, neuropatie, atac ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral, anemie şi depozite corneene. infarct miocardic şi dilatare inelară aortică. Boala Fabry este cauzată de mutaţii ale genei GLA de pe cromozomul Xq22, care codifică proteina hidrolază lizozomală a-Gal A.130 Mutaţiile duc la o activitate deficitară a a-galactozidazei A (a-Gal A), cunoscută şi sub numele de „ceramid trihexozidaze". Deoarece gena cauzală este localizată pe cromozomul X, boala afectează predominant bărbaţii şi, într-o măsură mai mică, purtătorii de sex feminin. Boala Fabry este diagnosticată prin măsurarea nivelurilor şi a activităţii a-Gal A în leucocite. Distincţia dintre HCM adevărată şi boala Fabry este importantă deoarece terapia de substituţie enzimatică folosind a-Gal A umană (agalsidază a) sau a-Gal A umană recombinată (agalsidază |3), este oarecum eficientă în încetinirea progresiei bolii Fabry.138-140.

Implicarea cardiacă în sindroamele repetate triplet, un grup de tulburări cauzate de expansiunea repetărilor trinucleotidelor naturale în gene, include hipertrofia cardiacă care este de obicei diagnosticată ca HCM. Fenocopia HCM se găseşte frecvent la pacienţii cu ataxie Friedreich, o boală neurodegenerativă autosomal recesivă cauzată de extinderea secvenţelor repetate GAA în intronul FRDA.141 Fenocopia HCM la pacienţii cu ataxie

Friedreich ar putea evolua în DCM. De asemenea, implicarea cardiacă se poate prezenta ca DCM de la început.

O altă cauză importantă a fenocopiei HCM este căile defectuoase de fosforilare oxidativă mitocondrială. Un exemplu prototip este sindromul Kearns-Sayre (KSS), care este caracterizat printr-o triadă de

oftalmoplegie, retinopatie pigmentară şi defecte de conducere cardiacă.142 Pacienţii cu KSS prezintă frecvent hipertrofie cardiacă diagnosticată ca HCM. Lista afecţiunilor care provoacă fenocopia HCM este extinsă şi implică boli metabolice, cum ar fi boala Refsum, boala de stocare a glicogenului de tip II (boala Pompe), boala Niemann-Pick, boala Gaucher, hemocromatoza ereditară şi deficitul de CD30.

MANAGEMENTUL PACIENŢILOR CU CARDIOMIOPATIE HIPERTROFĂ

Screening genetic

Există un interes considerabil pentru testarea genetică pentru HCM de către pacienţi şi medici. Interesul provine din potenţiala utilitate clinică a testării genetice pentru un diagnostic precis

de HCM, diagnosticul preclinic al purtătorilor de mutaţii independent de şi înainte de manifestările clinice ale bolii şi, eventual, prognosticul, în special în ceea ce priveşte riscul de MSC. Cererea de testare genetică a condus la dezvoltarea de centre academice şi comerciale pentru testarea genetică a HCM. Prin urmare, clinicienii şi pacienţii trebuie să se familiarizeze cu punctele forte şi limitele testării genetice şi cu implicaţiile rezultatelor. Poate cel mai bun scenariu pentru testarea genetică este în HCM familială, în care mutaţia cauzală a fost deja identificată şi toţi membrii familiei ar putea fi testaţi pentru moştenirea mutaţiei cauzale. Testarea genetică într-un astfel de scenariu ar putea duce la o distincţie precisă a celor care au moştenit sau nu mutaţia cauzală. Implicaţiile sunt duble: în primul rând, cu o identificare precoce şi precisă a purtătorilor de mutaţii, medicul ar putea monitoriza îndeaproape astfel de indivizi şi ar putea interveni devreme. Intervenţiile farmacologice timpurii în modelele animale de HCM arată potenţialul de a preveni evoluţia fenotipului cardiac în HCM.22 Moştenirea mutaţiilor cauzale indică faptul că individul va dezvolta HCM, dar severitatea HCM nu poate fi prezisă cu precizie pe baza moştenirii mutaţiei cauzale. A doua implicaţie este identificarea exactă a celor care nu au moştenit mutaţia cauzală şi, în scopuri practice, nu sunt expuşi riscului de a dezvolta HCM, cu excepţia unor circumstanţe foarte rare.

În cel mai frecvent scenariu pentru testarea genetică, nu se cunosc nici gena cauzală, nici mutaţia. În familiile mari, se poate efectua o analiză a legăturii şi se poate mapa gena cauzală şi se poate identifica mutaţia. Abordarea, însă, este posibilă numai în laboratoarele de cercetare şi este costisitoare. În familiile de dimensiuni mai mici, analiza legăturii nu oferă suficientă putere pentru a mapa şi a identifica mutaţia cauzală. În familiile de dimensiuni mici şi în cazuri sporadice, prin urmare, se limitează la abordarea genei candidate. Screening-ul este complicat de eterogenitatea alelică şi nonalelică a HCM şi de

prevalenţa relativ scăzută a fiecărei mutaţii cauzale. Prin urmare, abordarea se concentrează în prezent pe screening-ul fiecărui individ pentru cele mai comune gene cauzale, şi anume, MYH7, MYBPC3, TNNI3, TNNT2, TPM1 şi ACTC1. De obicei, regiunile de codificare şi limitele exon-intron sunt secvenţiate pentru a identifica mutaţia cauzală. Abordarea are succes în aproximativ jumătate din cazuri. Includerea genelor cauzale mai puţin obişnuite şi a genelor care codifică condiţiile de fenocopie relativ frecvente ar creşte şansa de a găsi

mutaţie cauzală uşor. Randamentul global al screening-ului genetic în prezent este în cel mai bun caz de aproximativ 60%.

O implicaţie clinică majoră a testării genetice este distincţia dintre condiţiile de fenocopie şi HCM sarcomeric. Distincţia este importantă deoarece tratamentul celor două afecţiuni diferă semnificativ, iar terapia de substituţie enzimatică pentru multe afecţiuni de fenocopie a demonstrat efecte benefice, aşa cum sa discutat anterior. Utilitatea testării genetice pentru prognostic este împiedicată de prezenţa unei variaţii fenotipice considerabile şi de influenţa multor alţi factori asupra fenotipului, aşa cum sa discutat mai devreme. În consecinţă, informaţiile strânse prin identificarea mutaţiei cauzale numai în evaluarea riscului de MSC sunt inadecvate, dar ar putea completa datele clinice pentru stratificarea riscului şi gestionarea pacienţilor cu HCM. În acest aspect, o abordare cuprinzătoare care utilizează nu numai conţinutul informaţional al genelor şi mutaţiilor cauzale, dar include şi impacturile potenţiale ale mutaţiilor cauzale duble şi alelelor modificatoare şi predictorilor clinici este necesară pentru a îmbunătăţi stratificarea riscului la pacienţii cu HCM.

Managementul riscului de moarte subită cardiacă

Riscul de MSC este preocuparea principală atât a pacienţilor, cât şi a medicilor. Factorii de risc pentru MSC au fost discutaţi anterior şi enumeraţi în Caseta 25-1. Nu s-a demonstrat că tratamentul farmacologic reduce riscul de MSC în HCM. În schimb, implantarea AICD este eficientă în prevenirea secundară şi primară a MSC la pacienţii cu HCM.143 Cu toate acestea, indicaţia specifică a implantării AICD în diferite scenarii clinice este mai puţin stabilită. Cei cu un episod anterior de stop cardiac trebuie să fie supuşi evaluării cardiovasculare complete şi implantării AICD, care s-a dovedit a fi eficace în prevenirea secundară a MSC.143 Angiografia coronariană pentru depistarea aterosclerozei trebuie efectuată într-un subgrup considerat susceptibil la ateroscleroză, urmată de o intervenţie adecvată. Un istoric familial de MSC prematură este un factor de risc important pentru MSC, în special ori de câte ori apare la două sau mai multe persoane. Este discutabil dacă un istoric familial de MSC prematur este suficient pentru implantarea AICD. Având în vedere prezenţa variabilităţii fenotipice extinse, este de preferat o stratificare suplimentară a riscului şi o abordare individuală. Sincopa recurentă este un factor de risc major şi necesită o evaluare amplă pentru a determina cauza. Pe lângă anamneza detaliată, examinarea fizică, ECG cu 12

derivaţii şi ecocardiografia cuprinzătoare, evaluarea ar trebui să includă monitorizare Holter extinsă şi înregistrarea evenimentelor, testarea mesei înclinate ori de câte ori se suspectează disfuncţia autonomă şi hipotensiunea ortostatică şi studii electrofiziologice în circumstanţe specifice. Cei cu episoade susţinute sau repetitive de tahicardie ventriculară nesusţinută la Holter sau monitorizare a ritmului sunt candidaţi pentru implantarea AICD. AICD este eficient în reducerea riscului de MSC la cei cu risc crescut de MSC.143

Hipertrofia severă a VS, deşi un factor de risc pentru MSC şi obstrucţia tractului de ieşire VS, probabil nu sunt indicaţii suficiente pentru implantarea de rutină a unui AICD. Cei cu factori de risc pentru MSC supuşi miectomiei septului chirurgical ar trebui să fie reevaluaţi postoperator, deoarece miectomia septală chirurgicală pare să ofere un rezultat favorabil cu privire la riscul de MSC. ablaţia septală.145-146

Tratament farmacologic

Tratamentul farmacologic actual al pacienţilor cu HCM este în mare măsură empiric şi neschimbat în ultimele două decenii. Un număr mare de pacienţi cu HCM sunt asimptomatici sau minim simptomatici. Prin urmare, sunt recomandate doar evaluări clinice periodice 403 şi de laborator care includ şi evaluarea riscului de MSC. Evaluarea periodică de rutină a acestor pacienţi ar trebui să includă obţinerea de ECG cu 12 derivaţii, ecocardiografie bidimensională şi Doppler şi monitorizare Holter, aceasta din urmă în special la cei care prezintă risc de risc.

tors pentru SCD. Accentul principal este pus pe riscul de MSC şi intervenţiile precoce ale CH 25, deoarece AICD pare a fi eficientă chiar şi în prevenţia primară a MSC la pacienţii cu risc ridicat cu MSC.143 La indivizii asimptomatici cu risc scăzut de MSC, nu este necesară nicio intervenţie deoarece niciuna dintre terapiile existente nu s-a demonstrat că încetineşte sau inversează evoluţia fenotipului cardiac în MSC.

Piatra de temelie a tratamentului farmacologic al pacienţilor simptomatici sunt p-blocantele. P-blocantele cu activitate simpatică intrinsecă trebuie evitate, deoarece ar putea agrava simptomele. Blocanţii canalelor de calciu, şi anume, verapamilul şi diltiazem, dar nu nifedipina, sunt agenţii de elecţie la cei care nu tolerează p-blocantele sau sunt adăugaţi la p-blocante, ori de câte ori simptomele persistă. Cu toate acestea, la pacienţii cu obstrucţie a tractului de ieşire VS, efectele vasodilatatoare ale blocanţilor canalelor Ca2+ ar putea precipita sau agrava obstrucţia tractului de ieşire VS. Disopiramida, care posedă un efect inotrop negativ, este eficientă în reducerea obstrucţiei tractului de evacuare VS şi ameliorarea simptomelor.147 Cu toate acestea, nu afectează supravieţuirea globală sau riscul de MSC.147 Diureticele sunt utilizate la cei cu simptome de insuficienţă cardiacă diastolică, deşi cu precauţie pentru a evita depleţia de volum şi precipitarea hipotensiunii. Amiodarona este utilizată în principal pentru tratamentul aritmiilor atriale şi ventriculare. Pacienţii cu fibrilaţie atrială nou-debut trebuie trataţi cu cardioversie electrică pentru a restabili ritmul sinusal normal. În general, pacienţii cu hipertrofie cardiacă severă sau obstrucţie a tractului de ieşire care dezvoltă fibrilaţie atrială dezvoltă simptome severe. Trebuie făcută orice încercare de a converti şi de a menţine astfel de pacienţi în ritm sinusal

normal. Cu toate acestea, acest lucru se poate dovedi dificil din cauza patologiei de bază în HCM. Cei cu fibrilaţie atrială cronică sau intermitentă ar trebui să fie anticoagulaţi pentru a reduce riscul de embolizare sistemică şi accident vascular cerebral. Tratamentul farmacologic al acestor pacienţi include p-blocante, verapamil şi amiodarona şi, eventual, dl, sotalol şi dofetilidă. Ablaţia pe bază de cateter trebuie luată în considerare la pacienţii cu HCM cu fibrilaţie atrială refractară la terapia medicală.

Miectomie chirurgicală (tehnica Morrow) şi ablaţie septală pe bază de cateter (ablaţie septală cu alcool)

Un subgrup de pacienţi cu HCM rămân simptomatici şi refractari la terapia medicală, unii din cauza insuficienţei cardiace diastolice severe şi alţii din cauza obstrucţiei severe a tractului de evacuare. Cei cu o obstrucţie semnificativă a tractului de ieşire VS în repaus sau provocată şi o grosime a septului interventricular de 15 mm sau mai mare sunt candidaţi pentru miectomie chirurgicală sau ablaţie septală cu alcool pe cateter. Ambele abordări sunt eficiente în ameliorarea obstrucţiei tractului de ieşire şi ameliorarea simptomelor. Prin urmare, alegerea este determinată în mare măsură de prezenţa bolilor concomitente, cum ar fi leziuni valvulare semnificative şi boala coronariană, care necesită o intervenţie chirurgicală concomitentă şi preferinţa pentru miectomia chirurgicală. De asemenea, miectomia chirurgicală este mai de dorit la cei cu risc crescut de MSC. În schimb, prezenţa comorbidităţilor care cresc riscul chirurgical favorizează semnificativ intervenţiile percutanate. Avantajele şi dezavantajele acestor două tehnici sunt rezumate în Tabelul 25-3.

Miectomia chirurgicală (miomectomia), care este denumită „procedura de morrow", implică rezecţia parţială a bazei septului printr-un abord transaortic. Este procedura de elecţie la pacienţii cu HCM care au concomitent

boală coronariană sau tulburări valvulare sau au o anatomie care nu este susceptibilă de ablaţie septală pe bază de cateter. De asemenea, este de preferat la pacienţii cu risc crescut de MSC, deoarece riscul de MSC pare să fie scăzut după o miectomie chirurgicală.144 Mortalitatea chirurgicală globală este de 1% până la 5%, dar mai mare la vârstnici şi la cei care necesită intervenţii chirurgicale concomitente, cum ar fi bypassul coronarian sau repararea/înlocuirea valvulară148-148 ameliorarea gradientului tractului de ieşire şi ameliorarea simptomelor sunt bine stabilite.148-149 Rata de recurenţă şi necesitatea implantării permanente a stimulatorului cardiac sunt relativ scăzute.

Ablaţia septală cu alcool transcateter se efectuează prin perfuzarea a 1 până la 3 ml de etanol pur în perforatoarele septale principale ale arterei descendente anterioare stângi. De asemenea, este foarte eficient în reducerea gradientului tractului de evacuare şi ameliorarea simptomelor.146-150 Infuzia de etanol în ramurile septale induce necroza miocardică locală, care este asociată cu remodelarea VS şi regresia parţială a hipertrofiei cardiace.150-151 Rata mortalităţii periprocedură este scăzută. O complicaţie majoră este dezvoltarea defectului avansat de conducere care necesită implantarea permanentă a stimulatorului cardiac la 10% până la 20% dintre pacienţi.152-153. O complicaţie mai puţin frecventă şi uneori tardivă a ablaţiei septului alcoolic este aritmiile ventriculare care obligă implantarea

AICD.145-146. ameliorarea simptomelor. Efectele sale asupra supraviețuirii pe termen lung și riscului de MSC rămân de stabilit.

Terapii experimentale

Scopul final al intervenţiilor farmacologice la pacienţii umani cu HCM nu este doar ameliorarea simptomelor şi reducerea riscului de MSC, ci şi prevenirea manifestării clinice a bolii în totalitate. Cu toate acestea, nu s-a demonstrat că agenţii farmacologici actuali reduc mortalitatea - regresează hipertrofia cardiacă - sau împiedică dezvoltarea fenotipului. Datele experimentale din modelele animale de HCM uman au crescut utilitatea potenţială a inhibitorilor (statinelor) reductazei 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A (HMG-CoA) - inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron- şi N-acetilcisteinei antioxidante în prevenirea atenuării şi regresiei fenotipului. HCM.21-23-154-155 Cu toate acestea, rămâne de stabilit dacă rezultatele obţinute pe modele animale cauzate de mutaţii specifice într-un fond genetic mai omogen şi în condiţii de mediu controlate ar putea fi extinse la oameni care au factori genetici şi de mediu eterogene. Două studii pilot au arătat potenţialele efecte benefice ale blocantului receptorului de angiotensină II losartan la pacienţii umani cu HCM.156-157 Un studiu pilot cu atorvastatina, cu toate acestea, nu a arătat niciun efect benefic asupra masei sau funcţiei cardiace la pacienţii cu HCM.158 Studii clinice la scară largă la pacienţii cu HCM genotipaţi pentru mutaţiile experimentale ar fi necesare pentru a stabili potențialele efecte benefice ale mutaţiilor experimentale.

REFERINȚE

Liouville- H. (1869). Retrecissement cardaque sous aortique. Gaz Med (Paris)- 24161-165.

Schmincke- A. (1907). Ueber linkseitige muskulose conusstenosen. Dtsch Med Wochenschr- 33- 2082.

Davies- LG (1952). O boală cardiacă familială. Br Heart J- 14(2)- 206-212.

Teare- D. (1958). Hipertrofia asimetrică a inimii la adulții tineri. Br Heart J- 20(1)- 1-8.

Brock- R.- & Fleming- PR (1956). Stenoza subvalvară aortică: un raport de 5 cazuri diagnosticate în timpul vieții. Guys Hosp Rep- 105(4)- 391-408.

Braunwald- E.- & Ebert- PA (1962). Alterări hemodinamice în stenoza subaortică hipertrofică idiopatică induse de medicamente simpatomimetice. Am J Cardiol- 10489-495.

Braunwald- E.- Lambrew- CT- Rockoff- SD- et al. (1964). Stenoza subaortică hipertrofică idiopatică. I. O descriere a bolii bazată pe o analiză a 64 de pacienți. Circulatie- 30(suppl. 4)- 3-119.

Pierce- GE- Morrow- AG- & Braunwald- E. (1964). Stenoza subaortică hipertrofică idiopatică. 3. Studii intraoperatorii ale mecanismului de obstrucţie şi ale consecinţelor hemodinamice ale acestuia. Circulatie- 30(suppl. 4)- 152-213.

Morrow- AG- Lambrew- CT- & Braunwald- E. (1964). Stenoza subaortică hipertrofică idiopatică. II. Tratamentul operator şi rezultatele evaluărilor hemodinamice pre şi postoperatorii. Circulatie- 30(suppl. 4)- 120-151.

Sigwart- U. (1995). Reducerea miocardică nechirurgicală pentru cardiomiopatia obstructivă hipertrofică. Lancet- 340(8969)- 211-214.

Henry- WL- Clark- CE- & Epstein- SE (1973). Hipertrofia septală asimetrică. Identificarea ecocardiografică a anomaliei anatomice patognomonice a IHSS. Circulaţie- 47(2)- 225-233.

Boughner- DR- Schuld- RL- & Persaud- JA (1975). Cardiomiopatie obstructivă hipertrofică. Evaluare prin tehnici ecocardiografice şi ecografie Doppler. Br Heart J- 37(9)- 917-923.

Joyner- CR- Harrison- FS- Jr.- & Gruber- JW (1971). Diagnosticul stenozei subaortice hipertrofice cu un detector Doppler al fluxului de viteză. Ann Intern Med- 74(5)- 692-696.

Takenaka- K.- Dabestani- A.- Gardin- JM- et al. (1986). Umplerea ventriculară stângă în cardiomiopatia hipertrofică: un studiu ecocardiografic Doppler pulsat. J Am Coll Cardiol- 7(6)- 1263-1271.

Nagueh- SF- Bachinski- L.- Meyer- D.- et al. (2001). Imagistica Doppler tisulară detectează în mod constant anomaliile miocardice la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică familială şi oferă un mijloc nou pentru un diagnostic precoce înainte de şi independent de hipertrofie. Circulatie- 104- 128-130.

Geisterfer-Lowrance- AA- Kass- S.- Tanigawa- G.- et al. (1990). O bază moleculară pentru cardiomiopatia hipertrofică familială: o mutaţie missense a genei lanţului greu al miozinei cardiace beta. Celula-02(5)-999-1006.

Marian- AJ (2008). Determinanţi genetici ai hipertrofiei cardiace. Curr Opin Cardiol- 23(3)- 199-205.

Maron- BJ- Shirani- J.- Poliac- LC- et al. (1996). Moarte subită la tinerii sportivi de competiţie. Profile clinico- demografice şi patologice. JAMA- 270(3)- 199-204.

Cannan- CR- Reeder- GS- Bailey- KR- et al. (1995). Istoria naturală a cardiomiopatiei hipertrofice. Un studiu bazat pe populaţie- 1976 până în 1990. Circulaţie- 02(9)2488-2495.

Maron- BJ- Shen- WK- Link- MS- şi colab. (2000). Eficacitatea cardioverterdefibrilatoarelor implantabile pentru prevenirea morţii subite la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică. N Engl J Med- 342(6)- 365-373.

Patel, R., Nagueh, SF, Tsybouleva, N., et al. (2001). Simvastatina induce regresia hipertrofiei şi fibrozei cardiace şi îmbunătăţeşte funcţia cardiacă într-un model de iepure transgenic al cardiomiopatiei hipertrofice umane. Circulation, 104(3), 317-324.

Senthil, V., Chen, SN, Tsybouleva, N., şi colab. (2005). Prevenirea hipertrofiei cardiace prin atorvastatină într-un model de iepure transgenic al cardiomiopatiei hipertrofice umane. Circ Res, 97(3), 285-292.

Tsybouleva, N., Zhang, L., Chen, S., şi colab. (2004). Aldosteronul, prin noi proteine de semnalizare, este o punte moleculară fundamentală între defectul genetic şi fenotipul cardiac al cardiomiopatiei hipertrofice. Circulation, 109(10), 1284-1291.

Elliott, P. şi McKenna, WJ (2004). Cardiomiopatie hipertrofică. Lancet, 303(9424), 1881-1891.

Arad, M., Maron, BJ, Gorham, JM, et al. (2005). Bolile de stocare a glicogenului care se prezintă sub formă de cardiomiopatie hipertrofică. NEngl J Med, 352(4), 362-372.

Gollob, MH, Green, MS, Tang, AS, şi colab. (2001). Identificarea unei gene responsabile de sindromul familial Wolff-Parkinson-White. N Engl J Med, 344(24), 1823-1831.

Blair, E., Redwood, C., Ashrafian, H., et al. (2001). Mutaţiile din subunitatea gamma (2) a protein kinazei activate de AMP provoacă cardiomiopatie hipertrofică familială: dovezi pentru rolul central al compromisului energetic în patogeneza bolii. Hum Mol Genet, 10(11), 1215-1220.

Maron, BJ, Gardin, JM, Flack, JM şi colab. (1995). Prevalenţa cardiomiopatiei hipertrofice la o populaţie generală de adulţi tineri. Analiza ecocardiografică a 4111 subiecţi din studiul CARDIA. Dezvoltarea riscului arterei coronariene la adulţii (tineri). Circulation, 92(4), 785-789.

Elliott, PM, Poloniecki, J., Dickie, S., şi colab. (2000). Moartea subită în cardiomiopatia hipertrofică: identificarea pacienţilor cu risc ridicat. J Am Coll Cardiol, 30(7), 2212-2218.

Nienaber, CA, Hiller, S., Spielmann, RP, et al. (1990). Sincopa în cardiomiopatia hipertrofică: analiza multivariată a determinanţilor prognostici. J Am Coll Cardiol, 15(5), 948-955.

Olivotto, I., Cecchi, F., Casey, SA, et al. (2001). Impactul fibrilaţiei atriale asupra evoluţiei clinice a cardiomiopatiei hipertrofice. Circulation, 104(21), 2517-2524.

Monserrat, L., Elliott, PM, Gimeno, JR, et al. (2003). Tahicardia ventriculară nesusţinută în cardiomiopatia hipertrofică: un marker independent al riscului de moarte subită la pacienţii tineri. J Am Coll Cardiol, 42(5), 873-879.

Basavarajaiah, S., Shah, A. şi Sharma, S. (2007). Moarte subită cardiacă la tinerii sportivi. Heart, 93(3), 287-289.

Corrado, D., Basso, C., Schiavon, M., et al. (1998). Screening pentru cardiomiopatie hipertrofică la tinerii sportivi. N Engl J Med, 339(6), 364-369.

Miller, MA, Gomes, JA şi Fuster, V. (2007). Stratificarea riscului de moarte subită cardiacă în cardiomiopatia hipertrofică. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 4(12), 667-676.

Marian, AJ (2003). Despre predictorii morţii subite cardiace în cardiomiopatia hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 41(6), 994-996.

Frenneaux, MP (2004). Evaluarea riscului de moarte subită cardiacă la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică. Heart, 90(5), 570-575.

Elliott, PM, Gimeno, B., Jr., Mahon, NG, et al. (2001). Relaţia dintre severitatea hipertrofiei ventriculare stângi şi prognostic la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică. Lancet, 357(9254), 420-424.

Kofflard, MJ, Waldstein, DJ, Vos, J., et al. (1993). Prognosticul în cardiomiopatia hipertrofică observat într-o populaţie clinică mare. Am J Cardiol, 72(12), 939-943.

Kofflard, MJM, ten Cate, FJ, van der Lee, C., et al. (2003). Cardiomiopatia hipertrofică într-o populaţie mare din comunitate: rezultatul clinic şi identificarea factorilor de risc pentru moartea subită cardiacă şi deteriorarea clinică. J Am Coll Cardiol, 41(6), 987-993.

Yetman, AT, Hamilton, RM, Benson, LN, et al. (1998). Rezultatul pe termen lung şi determinanţii prognosticii la copiii cu cardiomiopatie hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 32(7), 1943-1950.

Eriksson, MJ, Sonnenberg, B., Woo, A., şi colab. (2002). Rezultat pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică apicală. J Am Coll Cardiol, 39(4), 638-645.

Nagueh, SF, McFalls, J., Meyer, D., et al. (2003). Imagistica Doppler tisular prezice dezvoltarea cardiomiopatiei hipertrofice la subiectii cu boala subclinica. Circulation, 108(4), 395-398.

Maron, MS, Olivotto, I., Betocchi, S., şi colab. (2003). Efectul obstrucţiei tractului de ieşire a ventriculului stâng asupra rezultatului clinic în cardiomiopatia hipertrofică. N Engl J Med, 348(4), 295-303.

Davies, MJ şi McKenna, WJ (1995). Cardiomiopatie hipertrofică — patologia şi patogeneza. Histopatologie, 20(6), 493-500.

Varnava, AM, Elliott, PM, Mahon, N., et al. (2001). Relaţia dintre tulburarea miocitelor şi rezultatul în cardiomiopatia hipertrofică. Am J Cardiol, 88(3), 275-279.

Greaves, SC, Roche, AH, Neutze, JM, et al. (1987). Moştenirea cardiomiopatiei hipertrofice: un studiu ecocardiografic în secţiune transversală şi în modul M a 50 de familii. Br Heart J, 58(3), 259-266.

Olson, TM, Karst, ML, Whitby, FG, et al. (2002). Mutaţia lanţului uşor al miozinei determină cardiomiopatie autosomal recesivă cu hipertrofie cavitară medie şi fiziologie restrictivă. Circulation, 105, 2337-2340.

Greve, G., Bachinski, L., Friedman, DL, et al. (1994). Izolarea unei proteine beta MHC miocardice mutante de novo într-un pedigree cu cardiomiopatie hipertrofică. Hum Mol Genet, 3(11), 2073-2075.

Thierfelder, L., Watkins, H., MacRae, C., et al. (1994). Mutaţiile alfa-tropomiozinei şi troponinei T cardiace provoacă cardiomiopatie hipertrofică familială: o boală a sarcomerului. Cell, 77(5), 701-712.

Richard, P., Charron, P., Carrier, L., et al. (2003). Cardiomiopatie hipertrofică: distribuţia genelor bolii, spectrul mutaţiilor şi implicaţiile pentru o strategie de diagnostic molecular. Circulation, 107(17), 2227-2232.

Van Driest, SL, Jaeger, MA, Ommen, SR, et al. (2004). Analiza cuprinzătoare a genei lanţului greu de beta-miozină la 389 de pacienţi neînrudiţi cu cardiomiopatie hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 44(3), 602-610.

Erdmann, J., Raible, J., Maki-Abadi, J., şi colab. (2001). Spectrul de fenotipuri clinice şi variante de gene la purtătorii de mutaţie a proteinei C care leagă miozina cardiacă cu cardiomiopatie hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 38(2), 322-330.

Andersen, PS, Havndrup, O., Bundgaard, H., et al. (2004). Caracterizarea genetică şi fenotipică a mutaţiilor proteinei C de legare a miozinei (MYBPC3) în 81 de familii cu cardiomiopatie hipertrofică familială: haploinsuficienţă totală sau parţială. Eur J Hum Genet, 12(8), 673-677.

Marian, AJ, Yu, QT, Mares, A., Jr., et al. (1992). Detectarea unei noi mutaţii în gena lanţului greu de beta-miozină la un individ cu cardiomiopatie hipertrofică. J Clin Invest, 90(6), 2156-2165.

Blair, E., Redwood, C., de Jesus, OM, et al. (2002). Mutaţii ale domeniului meromiozină uşoară al tijei lanţului greu de beta-miozină în cardiomiopatia hipertrofică. Circ Res, 90(3), 263-269.

Torricelli, F., Girolami, F., Olivotto, I., et al. (2003). Prevalenţa şi profilul clinic al mutaţiilor troponinei T în rândul pacienţilor cu cardiomiopatie hipertrofică din Toscana. Am J Cardiol, 92(11), 1358-1362.

Mogensen, J., Murphy, RT, Kubo, T., şi colab. (2004). Frecvenţa şi expresia clinică a mutaţiilor troponinei I cardiace în 748 de familii consecutive cu cardiomiopatie hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 44(12), 2315-2325.

Watkins, H., McKenna, WJ, Thierfelder, L., et al. (1995). Mutații în genele pentru troponina T cardiacă și alfa-tropomiozina în cardiomiopatia hipertrofică. N Engl J Med, 332(16), 1058-1064.

Olson, TM, Doan, TP, Kishimoto, NY, et al. (2000). Mutațiile moștenite și de novo ale genei actinei cardiace provoacă cardiomiopatie hipertrofică. J Mol Cell Cardiol, 32(9), 1687-1694.

Mogensen, J., Klausen, IC, Pedersen, AK, et al. (1999). Actina alfa-cardiacă este o nouă genă a bolii în cardiomiopatia hipertrofică familială. J Clin Invest, 103(10), R39-R43.

Hayashi, T., Arimura, T., Itoh-Satoh, M., et al. (2004). Mutaţii ale genei Tcap în cardiomiopatia hipertrofică şi cardiomiopatia dilatată. J Am Coll Cardiol, 44(11), 2192-2201.

Andersen, PS, Havndrup, O., Bundgaard, H., et al. (2001). Mutațiile lanțului ușor de miozină în cardiomiopatia hipertrofică familială: prezentarea fenotipică și frecvența la populațiile daneze și sud-africane. J Med Genet, 38(12), E43.

Van Driest, SL, Ellsworth, EG, Ommen, SR, et al. (2003). Prevalența și spectrul mutațiilor filamentului subțire într-o populație de referință în ambulatoriu cu cardiomiopatie hipertrofică. Circulation, 108(4), 445-451.

Hayashi, T., Arimura, T., Ueda, K., et al. (2004). Identificarea şi analiza funcţională a unei mutaţii caveolin-3 asociată cu cardiomiopatia hipertrofică familială. Biochem Biophys Res Commun, 313(1), 178-184.

Geier, C., Perrot, A., Ozcelik, C., et al. (2003). Mutaţii în gena proteinei LIM musculare umane în familiile cu cardiomiopatie hipertrofică. Circulation, 107(10), 1390-1395.

Osio, A., Tan, L., Chen, SN, şi colab. (2007). Miozenina 2 este o genă nouă pentru cardiomiopatia hipertrofică umană. Circ Res, 100(6), 766-768.

Davis, JS, Hassanzadeh, S., Winitsky, S., et al. (2002). Un gradient de fosforilare a lanțului ușor de reglare a miozinei de-a lungul peretelui ventricular susține torsiunea cardiacă. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 07, 345-352.

Hoffmann, B., Schmidt-Traub, H., Perrot, A., şi colab. (2001). Prima mutaţie a troponinei C cardiace, L29Q, la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică. Hum Mutat, 17(6), 524.

Carniel, E., Taylor, MR, Sinagra, G., et al. (2005). Lanţ greu de alfa-miozină: o genă sarcomerică asociată cu fenotipuri dilatate şi hipertrofice ale cardiomiopatiei. Circulation, 112(1), 54-59.

Minamisawa, S., Sato, Y., Tatsuguchi, Y., et al. (2003). Mutația promotorului fosfolamban asociată cu cardiomiopatia hipertrofică. Biochem Biophys Res Commun, 304(1), 1-4.

Charron, P., Dubourg, O., Desnos, M., et al. (1998). Caracteristicile clinice şi implicaţiile prognostice ale cardiomiopatiei hipertrofice familiale legate de gena proteinei C care leagă miozina cardiacă. Circulation, 97(22), 2230-2236.

Rottbauer, W., Gautel, M., Zehelein, J., şi colab. (1997). Mutaţie nouă la locul donorului de îmbinare în gena cardiacă de legare a proteinei C în cardiomiopatia hipertrofică familială. Caracterizarea transcriptului şi proteinei cardiace. J Clin Invest, 100(2), 475-482.

Blair, E., Price, SJ, Baty, CJ, et al. (2001). Mutaţiile în cis pot confunda corelaţiile genotipfenotipului în cardiomiopatia hipertrofică. J Med Genet, 38(6), 385-388.

Richard, P., Isnard, R., Carrier, L., şi colab. (1999). Dublă heterozigoţie pentru mutaţiile în lanţul greu de beta-miozină şi în genele proteinei C care leagă miozina cardiacă într-o familie cu cardiomiopatie hipertrofică. J Med Genet, 30(7), 542-545.

Marian, AJ şi Roberts, R. (2002). Pe postulatele lui Koch, cauzalitatea şi genetica cardiomiopatiilor. J Mol Cell Cardiol, 34(8), 971-974.

Marian, AJ (2002). Gene modificatoare pentru cardiomiopatia hipertrofică. Curr Opin Cardiol, 17(3), 242-252.

Levy, S., Sutton, G., Ng, PC, et al. (2007). Secvenţa genomului diploid a unui om individual. PLoS Biol, 5(10), e254.

Korbel, JO, Urban, AE, Affourtit, JP, et al. (2007). Cartografierea la capătul pereche dezvăluie variaţii structurale extinse în genomul uman. Science, 318(5849), 420-426.

Daw, EW, Chen, SN, Czernuszewicz, G., şi colab. (2007). Cartografierea la nivel de genom a locurilor cromozomiale modificatoare pentru cardiomiopatia hipertrofică umană. Hum Mol Genet, 10(20), 2463-2471.

Zhang, S., Weinheimer, C., Courtois, M., et al. (2003). Rolul căii de semnalizare MAPK Grb2-p38 în hipertrofia şi fibroza cardiacă. J Clin Invest, 111(6), 833-841.

Bouzeghrane, F., Mercure, C., Reudelhuber, TL, et al. (2004). Integrina [Alfa]8[beta]1 este suprareglată în miofibroblastele miocardului fibrotic şi cicatrizant. J Mol Cell Cardiol, 30(3), 343-353.

Lechin, M., Quinones, MA, Omran, A., şi colab. (1995). Genotipurile enzimei de conversie a angiotensinei-I şi hipertrofia ventriculară stângă la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică. Circulation, 92(7), 1808-1812.

Marian, AJ, Yu, QT, Workman, R., et al. (1993). Polimorfismul enzimei de conversie a angiotensinei în cardiomiopatia hipertrofică şi moartea subită cardiacă. Lancet, 342(8879), 1085-1086.

Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., et al. (1990). Un polimorfism de inserţie/deleţie în gena enzimei de conversie a angiotensinei I care reprezintă jumătate din variaţia nivelurilor enzimelor serice. J Clin Invest, 86(4), 1343-1346.

Tesson, F., Dufour, C., Moolman, JC, et al. (1997). Influenţa genotipului enzimei de conversie a angiotensinei I în cardiomiopatia hipertrofică familială variază în funcţie de mutaţia genei bolii. J Mol Cell Cardiol, 29(2), 831-838.

Marian, AJ (2000). Patogenia diverselor fenotipuri clinice şi patologice în cardiomiopatia hipertrofică. Lancet, 355(9197), 58-60.

Nagueh, SF, Chen, S., Patel, R., et al. (2004). Evoluţia exprimării fenotipurilor cardiace pe o perioadă de 4 ani în modelul de iepure transgenic al lanţului greu de beta-miozină-Q403 al cardiomiopatiei hipertrofice umane. J Mol Cell Cardiol, 36(5), 663-673.

Lombardi, R., Bell, A., Senthil, V., et al. (2008). Interacţiuni diferenţiate ale proteinelor cu filament subţire în două modele de şoarece cu troponină cardiacă T de cardiomiopatii hipertrofice şi dilatate. Cardiovasc Res, 79(1), 109-117.

Lowey, S., Lesko, LM, Rovner, AS, et al. (2008). Efectele funcţionale ale mutaţiei R403Q ale cardiomiopatiei hipertrofice sunt diferite într-o coloană vertebrală a lanţului greu alfa- sau beta-miozină. J Biol Chem, 283(29), 20579-20589.

Palmer, BM, Fishbaugher, DE, Schmitt, JP, şi colab. (2004). Cinetica diferenţială încrucişată a mutaţiilor miozinei FHC R403Q şi R453C în miocardul de şoarece heterozigot. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287(1), H91-H99.

Heller, MJ, Nili, M., Homsher, E., et al. (2003). Mutaţii cardiomiopatice de tropomiozină care cresc sensibilitatea la Ca2+ a filamentului subţire şi flexibilitatea domeniului N la tropomiozină. J Biol Chem, 278, 41742-41748.

Szczesna-Cordary, D., Guzman, G., Zhao, J., et al. (2005). Mutaţia E22K a miozinei RLC care provoacă cardiomiopatie hipertrofică familială creşte sensibilitatea la calciu la forţă şi ATPază la şoarecii transgenici. J Cell Sci, 118(16), 3675-3683.

Lang, R., Gomes, AV, Zhao, J., şi colab. (2002). Analiza funcţională a unei mutaţii troponinei I (R145G) asociată cu cardiomiopatia hipertrofică familială. J Biol Chem, 277(14), 11670-11678.

Hwang, JJ, Allen, PD, Tseng, GC şi colab. (2002). Profiluri de expresie a genelor microarray în insuficienţa cardiacă în stadiu terminal cardiomiopatic dilatat şi hipertrofic. Physiol Genomics, 10(1), 31-44.

Lim, DS, Roberts, R. şi Marian, AJ (2001). Profilul expresiei genelor cardiace în cardiomiopatia hipertrofică umană: o perspectivă asupra patogenezei fenotipurilor. J Am Coll Cardiol, 38(4), 1175-1180.

Sieverding, L., Jung, WI, Breuer, J., şi colab. (1997). Spectroscopia 31P RMN miocardică decuplată de protoni relevă scăderea PCr/Pi la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică severă. Am J Cardiol, 80(3A), 34A-40A.

Jung, WI, & Dietze, GJ (1999). Spectroscopia de rezonanţă magnetică nucleară 31P: un instrument non-invaziv pentru a monitoriza anomaliile metabolice în hipertrofia ventriculară stângă la om. Am J Cardiol, 83(12A), 19H-24H.

Crilley, JG, Boehm, EA, Blair, E., şi colab. (2003). Cardiomiopatia hipertrofică datorată mutaţiilor genei sarcomere se caracterizează prin metabolismul energetic afectat, indiferent de gradul de hipertrofie. J Am Coll Cardiol, 41(10), 1776-1782.

Jung, WI, Sieverding, L., Breuer, J., et al. (1998). Spectroscopia 31P RMN detectează anomalii metabolice la pacienţii asimptomatici cu cardiomiopatie hipertrofică. Circulation, 97(25), 2536-2542.

Roberts, R. şi Marian, AJ (2003). Poate o inimă cu deficit de energie să devină mai mare şi mai puternică? J Am Coll Cardiol, 41(10), 1783-1785.

Sarikas, A., Carrier, L., Schenke, C., et al. (2005). Afectarea sistemului ubiquitină-proteazom de către mutanţii la proteina C care leagă miozina cardiacă trunchiată. Cardiovasc Res, 66(1), 33-44.

Nagueh, SF, Bachinski, LL, Meyer, D., şi colab. (2001). Imagistica Doppler tisular detectează în mod constant anomaliile miocardice la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică şi oferă un mijloc nou pentru un diagnostic precoce înainte şi independent de hipertrofie. Circulaţie, 104(2), 128-130.

Nagueh, SF, Kopelen, HA, Lim, DS, et al. (2000). Imagistica Doppler tisulară detectează în mod constant anomaliile de contracţie şi relaxare miocardice, indiferent de hipertrofia cardiacă, într-un model de iepure transgenic de cardiomiopatie hipertrofică umană. Circulation, 102(12), 1346-1350.

Charron, P., Dubourg, O., Desnos, M., et al. (1998). Corelaţii genotip-fenotip în cardiomiopatia hipertrofică familială. O comparaţie între mutaţiile din proteina cardiacă-C şi genele lanţului greu de beta-miozină. Eur Heart J, 19(1), 139-145.

Anan, R., Greve, G., Thierfelder, L., et al. (1994). Implicaţiile prognostice ale noilor mutaţii ale genei lanţului greu al miozinei cardiace beta care provoacă cardiomiopatie hipertrofică familială. J Clin Invest, 93(1), 280-285.

Maron, BJ, Niimura, H., Casey, SA, et al. (2001). Dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi la adulţi în cardiomiopatie hipertrofică cauzată de mutaţii ale genei proteinei C care leagă miozina cardiacă. J Am Coll Cardiol, 38(2), 315-321.

Abchee, A., & Marian, AJ (1997). Semnificaţia prognostică a mutaţiilor lanţului greu de beta-miozină reflectă expresivitatea lor hipertrofică la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică. JInvestig Med, 45(4), 191-196.

Varnava, AM, Elliott, PM, Baboonian, C., et al. (2001). Cardiomiopatie hipertrofică: caracteristici histopatologice ale morţii subite în boala cu troponina T cardiacă. Circulation, 104(12), 1380-1384.

Van Driest, SL, Ackerman, MJ, Ommen, SR, et al. (2002). Prevalenţa şi severitatea mutaţiilor „benigne" în lanţul greu de beta-miozină, troponina cardiacă T şi genele alfa-tropomiozinei în cardiomiopatia hipertrofică. Circulation, 106(24), 3085-3090.

Niimura, H., Patton, KK, McKenna, WJ, şi colab. (2002). Mutaţii ale genei proteinei sarcomere în cardiomiopatia hipertrofică a vârstnicilor. Circulation, 105(4), 446-451.

Konhilas, JP, Watson, PA, Maass, A., şi colab. (2006). Exerciţiile fizice pot preveni şi inversa severitatea cardiomiopatiei hipertrofice. Circ Res, 98(4), 540-548.

Maron, BJ şi Fananapazir, L. (1992). Moartea subită cardiacă în cardiomiopatia hipertrofică. Circulaţie, 85(suppl. 1), I57-I63.

Fujino, N., Shimizu, M., Ino, H., şi colab. (2002). O nouă mutaţie Lys273Glu în gena troponinei T cardiace arată un grad ridicat de penetrare şi tranziţie de la cardiomiopatia hipertrofică la cardiomiopatie dilatată. Am J Cardiol, 89(1), 29-33.

Mogensen, J., Kubo, T., Duque, M., şi colab. (2003). Cardiomiopatia restrictivă idiopatică face parte din expresia clinică a mutaţiilor troponinei I cardiace. J Clin Invest, 111(2), 209-216.

Fujino, N., Shimizu, M., Ino, H., şi colab. (2001). Mutaţia troponinei T Arg92Trp cardiacă şi progresia de la cardiomiopatie hipertrofică la cardiomiopatie dilatată. Clin Cardiol, 24(5), 397-402.

Li, D., Czernuszewicz, GZ, Gonzalez, O., et al. (2001). Mutaţie nouă a troponinei T cardiace ca cauză a cardiomiopatiei dilatate familiale. Circulation, 104(18), 2188-2193.

Klaassen, S., Probst, S., Oechslin, E., şi colab. (2008). Mutaţii în genele proteinei sarcomerului în necompactarea ventriculului stâng. Circulation, 117(22), 2893-2901.

Kamisago, M., Sharma, SD, DePalma, SR, et al. (2000). Mutaţii în genele proteinei sarcomere ca cauză a cardiomiopatiei dilatate. N Engl J Med, 343(23), 1688-1696.

Yanaga, F., Morimoto, S., & Ohtsuki, I. (1999). Sensibilizarea la Ca2+ şi potenţarea nivelului maxim al activităţii ATPazei miofibrilare cauzate de mutaţiile troponinei T găsite în cardiomiopatia hipertrofică familială. J Biol Chem, 274(13), 8806-8812.

Morimoto, S., Lu, QW, Harada, K., şi colab. (2002). Efectul de desensibilizare al Ca(2+) al unei mutaţii cu deleţie Delta K210 în troponina T cardiacă care provoacă cardiomiopatie dilatată familială. Proc Natl Acad Sci USA, 99(2), 913-918.

Davis, J., Wen, H., Edwards, T., şi colab. (2008). Defecte contractile dependente de alele şi specii prin mutanţii de troponina I legaţi de cardiomiopatie restrictivă şi hipertrofică. J Mol Cell Cardiol, 44(5), 891-904.

Chang, AN, Harada, K., Ackerman, MJ, şi colab. (2005). Consecinţele funcţionale ale cardiomiopatiei hipertrofice şi dilatate care provoacă mutaţii în alfa-tropomiozină. J Biol Chem, 280, 34343-34349.

Burton, D., Abdulrazzak, H., Knott, A., şi colab. (2002). Două mutaţii ale troponinei I care provoacă cardiomiopatie hipertrofică au efecte contrastante asupra contractilităţii muşchiului cardiac. Biochem J, 362 (pt 2), 443-451.

Bottinelli, R., Coviello, DA, Redwood, CS, et al. (1998). O tropomiozină mutantă care provoacă cardiomiopatie hipertrofică este exprimată in vivo şi asociată cu o sensibilitate crescută la calciu. Circ Res, 82(1), 106-115.

Bing, W., Knott, A., Redwood, C., et al. (2000). Efectul mutaţiilor cardiomiopatiei hipertrofice în alfa-tropomiozina muşchiului cardiac uman (Asp175Asn şi Glu180Gly) asupra proprietăţilor de reglare a troponinei cardiace umane determinate prin testul de motilitate in vitro. J Mol Cell Cardiol, 32(8), 1489-1498.

Nugent, AW, Daubeney, PEF, Chondros, P., şi colab. (2005). Caracteristicile clinice şi rezultatele cardiomiopatiei hipertrofice din copilărie: rezultate dintr-un studiu naţional bazat pe populaţie. Circulation, 112(9), 1332-1338.

Tartaglia, M., Mehler, EL, Goldberg, R., şi colab. (2001). Mutaţiile în PTPN11, care codifică proteina tirozin fosfatază SHP-2, cauzează sindromul Noonan. Nat Genet, 29(4), 465-468.

Pandit, B., Sarkozy, A., Pennacchio, LA, et al. (2007). Mutaţiile RAF1 cu câştig de funcţie provoacă sindroame Noonan şi LEOPARD cu cardiomiopatie hipertrofică. Nat Genet, 39(8), 1007-1012.

Tartaglia, M., Pennacchio, LA, Zhao, C., et al. (2007). Mutaţiile SOS1 cu câştig de funcţie provoacă o formă distinctivă a sindromului Noonan. Nat Genet, 39(1), 75-79.

Carta, C., Pantaleoni, F., Bocchinfuso, G., et al. (2006). Mutaţiile missense ale liniei germinale care afectează izoforma B KRAS sunt asociate cu un fenotip sever al sindromului Noonan. Am J Hum Genet, 79(1), 129-135.

Gollob, MH, Seger, JJ, Gollob, TN, şi colab. (2001). Mutaţie nouă PRKAG2 responsabilă pentru sindromul genetic al preexcitaţiei ventriculare şi a bolii sistemului de conducere cu debut în copilărie şi absenţa hipertrofiei cardiace. Circulation, 104(25), 3030-3033.

Arad, M., Benson, DW, Perez-Atayde, AR, et al. (2002). Mutaţiile AMP kinazei active în mod constitutiv provoacă boala de stocare a glicogenului, mimând cardiomiopatia hipertrofică. J Clin Invest, 109(3), 357-362.

Chimenti, C., Pieroni, M., Morgante, E., et al. (2004). Prevalenţa bolii Fabry la pacienţii de sex feminin cu cardiomiopatie hipertrofică cu debut tardiv. Circulation, 110(9), 1047-1053.

Sachdev, B., Takenaka, T., Teraguchi, H., et al. (2002). Prevalenţa bolii Andersen-Fabry la pacienţii de sex masculin cu cardiomiopatie hipertrofică cu debut tardiv. Circulation, 105(12), 1407-1411.

Brady, RO, & Schiffmann, R. (2000). Caracteristicile clinice ale şi progresele recente în terapia pentru boala Fabry. JAMA, 284(21), 2771-2775.

Desnick, RJ, Brady, R., Barranger, J., et al. (2003). Boala Fabry, o tulburare multisistemică subrecunoscută: recomandări experţilor pentru diagnostic, management şi terapie de substituţie enzimatică. Ann Intern Med, 138(4), 338-346.

Eng, CM, Guffon, N., Wilcox, WR, şi colab. (2001). Siguranţa şi eficacitatea alfa-galactozidazei A recombinate umane - terapie de înlocuire în boala Fabry. N Engl J Med, 345(1), 9-16.

Schiffmann, R., Murray, GJ, Treco, D., şi colab. (2000). Perfuzia de alfa-galactozidază A reduce depozitarea globotriaosilceramidei tisulare la pacienţii cu boala Fabry. Proc Natl Acad Sci USA, 97(1), 365-370.

Wilcox, WR, Banikazemi, M., Guffon, N., şi colab. (2004). Siguranţa şi eficacitatea pe termen lung a terapiei de substituţie enzimatică pentru boala Fabry. Am J Hum Genet, 75(1), 65-74.

Meyer, C., Schmid, G., Gorlitz, S., şi colab. (2007). Cardiomiopatie în ataxia lui Friedreich - evaluare prin RMN cardiac. MovDisord, 22(11), 1615-1622.

Karpati, G., Carpenter, S., Larbrisseau, A., et al. (1973). Sindromul Kearns-Shy. O boală multisistemică cu anomalie mitocondrială demonstrată în muşchii scheletici şi piele. J Neurol Sci, 19(2), 133-151.

Maron, BJ, Spirito, P., Shen, WK, şi colab. (2007). Cardioverter-defibrilatoare implantabile şi prevenirea morţii subite cardiace în cardiomiopatia hipertrofică. JAMA, 298(4), 405-412.

McLeod, CJ, Ommen, SR, Ackerman, MJ şi colab. (2007). Miectomia septală chirurgicală scade riscul de descărcare adecvată a defibrilatorului cardioverter implantabil în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă. Eur Heart J, 28(21), 2583-2588.

McGregor, JB, Rahman, A., Rosanio, S., et al. (2004). Tahicardie ventriculară monomorfă: o complicaţie tardivă a ablaţiei septului cu alcool percutanat pentru cardiomiopatia hipertrofică. Am J Med Sci, 328(3), 185-188.

Sorajja, P., Valeti, U., Nishimura, RA, et al. (2008). Rezultatul ablaţiei septale cu alcool pentru cardiomiopatia hipertrofică obstructivă. Circulation, 118(2), 131-139.

Sherrid, MV, Barac, I., McKenna, WJ, et al. (2005). Studiu multicentric al eficacităţii şi siguranţei disopiramidei în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă. J Am Coll Cardiol, 45(8), 1251-1258.

Schonbeck, MH, Brunner-La Rocca, H., Vogt, PR, et al. (1998). Urmărire pe termen lung în cardiomiopatia obstructivă hipertrofică după miectomia septală. Ann Thorac Surg, 65(5), 1207-1214.

Schulte, HD, Bircks, WH, Loesse, B., et al. (1993). Prognosticul pacienţilor cu cardiomiopatie obstructivă hipertrofică după miectomie transaortică. Rezultate târziu până la douăzeci şi cinci de ani. J Thorac Cardiovasc Surg, 106(4), 709-717.

van Dockum, WG, ten Cate, FJ, ten Berg, JM şi colab. (2004). Infarctul miocardic după ablaţia miocardică transluminală percutanată a septului în cardiomiopatia obstructivă hipertrofică: evaluare prin imagistica prin rezonanţă magnetică cu contrast. J Am Coll Cardiol, 43(1), 27-34.

Nagueh, SF, Lakkis, NM, Middleton, KJ şi colab. (1999). Modificări ale funcţiei diastolice ventriculare stângi la 6 luni după terapia de reducere a septului nechirurgical pentru cardiomiopatia obstructivă hipertrofică. Tiraj, 00(3), 344-347.

Chang, SM, Nagueh, SF, Spencer, WH, III şi colab. (2003). Blocul cardiac complet: determinanţi şi impact clinic la pacienţii cu cardiomiopatie obstructivă hipertrofică supuşi terapiei de reducere a septului nechirurgical. J Am Coll Cardiol, 42(2), 296-300.

Talreja, DR, Nishimura, RA, Edwards, WD şi colab. (2004). Ablaţia septală cu alcool versus miectomia septală chirurgicală: comparaţie a efectelor asupra ţesutului de conducere atrioventricular. J Am Coll Cardiol, 44(12), 2329-2332.

Lim, DS, Lutucuta, S., Bachireddy, P., et al. (2001). Blocarea angiotensinei II inversează fibroza miocardică într-un model de şoarece transgenic de cardiomiopatie hipertrofică umană. Circulation, 103(6), 789-791.

Marian, AJ, Senthil, V., Chen, SN şi colab. (2006). Efectele antifibrotice ale N-acetilcisteinei antioxidante într-un model de şoarece de mutaţie a cardiomiopatiei hipertrofice umane. J Am Coll Cardiol, 47(4), 827-834.

Araujo, AQ, Arteaga, E., Lanni, BM, et al. (2005). Efectul losartanului asupra funcţiei diastolice a ventriculului stâng la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică neobstructivă. Am J Cardiol, 96(11), 1563-1567.

Yamazaki, T., Suzuki, J., Shimamoto, R., şi colab. (2007). O nouă strategie terapeutică pentru cardiomiopatia hipertrofică neobstructivă la om. Un studiu randomizat şi prospectiv cu un blocant al receptorilor de angiotensină II. Int Heart J, 48(6), 715-724.

Bauersachs, J., Stork, S., Kung, M., şi colab. (2007). Inhibarea HMG CoA reductazei şi masa ventriculară stângă în cardiomiopatia hipertrofică: un studiu pilot randomizat controlat cu placebo. Eur J Clin Invest, 37(11), 852-859.

CAPITOLUL 26

# Insuficienţa cardiacă ca o consecinţă a cardiomiopatiei diabetice

Peter Van Buren şi Martin M. LeWinter

## EPIDEMIOLOGIA DIABETULUI ŞI A INSUFICIENŢEI CARDIACA

Diabetul zaharat (DZ) este o problemă de sănătate publică în plină dezvoltare. În Statele Unite, incidenţa sa a crescut cu 61% între 1990 şi 2001.1 Se estimează că peste 20 de milioane de americani au în prezent DZ, cu alte 50 de milioane clasificaţi ca prediabetici pe baza nivelurilor crescute de glucoză din sânge. o epidemie care contribuie direct la prevalenţa unei alte epidemii, aceasta fiind insuficienţa cardiacă.

Anchetatorii de la Framingham au fost primii care au cuantificat şi au atras atenţia asupra riscului semnificativ crescut de IC la pacienţii cu DZ (vezi capitolul 22). În studiul lor fundamental3, prezenţa DZ a crescut riscul de IC de aproximativ două ori la bărbaţi şi de cinci ori la femei. Acest efect, care este independent de prezenţa bolii coronariene (CAD) coexistente şi/sau a hipertensiunii arteriale, a fost confirmat în numeroase studii ulterioare (a se vedea referinţele 4-9 pentru exemple) şi este valabil atât pentru DZ de tip 1, cât şi de tip 2. Cele mai multe studii raportează un risc relativ independent global pentru dezvoltarea IC la pacienţii cu DZ de ordinul 1,5 până la 2,0. Într-un raport Framingham mai recent4, procentul cazurilor de IC reprezentate numai de DZ a fost de 6% la bărbaţi şi de 12% la femei. În schimb, printre beneficiarii Medicare cu un diagnostic primar de externare din spital, 38% au avut DM concomitent.10 Atât riscul de dezvoltare a HF11, cât şi şansa de spitalizare pentru HF12 sunt corelate pozitiv cu nivelurile hemoglobinei A1c.

După cum se va vedea, efectul cel mai frecvent recunoscut clinic al DZ asupra miocardului este disfuncţia diastolică (vezi şi capitolul 14). Cu toate acestea, populaţia de pacienţi cu cardiomiopatie dilatată neischemică are o suprareprezentare a pacienţilor cu DZ,13 indicând o asociere directă a DZ cu IC atât sistolică, cât şi diastolică. Deşi riscul crescut de IC asociat cu DZ este fără echivoc, adevărata amploare a riscului poate fi oarecum confundată de faptul că IC în sine induce rezistenţă la insulină.14

Pe lângă rolul său ca factor major de risc pentru IC în sine, DZ contribuie, de asemenea, în mod independent la riscul de a dezvolta IC ca o complicaţie a infarctului miocardic acut (IM), care este independent de dimensiunea infarctului,15 şi la progresia şi mortalitatea IC stabilită16-18 (Figura 26-1). După cum sa menţionat mai devreme1, DM este un factor de risc mai puternic pentru dezvoltarea IC la femei decât la bărbaţi. De asemenea, se pare că femeile cu DZ şi IC au rezultate mai proaste decât omologii lor de sex masculin.19-21

Pentru o lectură mai detaliată pe această temă, cititorul poate consulta recenzia lui Masoudi şi Inzucchi.22

## Cardiomiopatie diabetică: mecanisme de afectare miocardică

Dovezile epidemiologice puternice care leagă DM de IC au condus la luarea în considerare a posibilităţii ca DM să fie direct cauzal în dezvoltarea disfuncţiei cardiace. Cea mai timpurie sugestie în acest sens este creditată de Rubler şi colab.23, care au descris patru pacienţi cu nefropatie diabetică şi cardiomiopatie în absenţa CAD detectabilă angiografic. Ulterior, existenţa unui

(SERCA-2) şi miozina pot inhiba în mod direct funcţia acestor proteine.33-35 ROS par să joace, de asemenea, un rol central în patogeneza cardiomiopatiei diabetice prin contribuţia directă la activarea mediată de hiperglicemie a proteinei kinazei C33 şi a glicaţiei proteinelor şi formarea ulterioară a produselor finale de glicaţie avansată (AGE) (discutaţi mai detaliat).

Importanţa ROS este evidenţiată de faptul că exprimarea crescută a antioxidanţilor metalotioneină sau superoxid dismutază (SOD) în modelele de şoarece cu DM a prevenit dezvoltarea cardiomiopatiei.29-35-30.

**FIGURA 26-1 Efectul diabetului zaharat asupra supravieţuirii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (IC) stabilită. (Reprodus din AM, Leibson CL, Bursi F, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. Am J Med 2006;1 19:591-599 [retipărit cu permisiunea American Journal of Medicine.]). DM, diabet zaharat**

S-a demonstrat că inhibarea producţiei de ROS prin supraexprimarea SOD în celulele endoteliale hiperglicemice previne creşterea fluxului de glucoză prin calea aldoze reductazei, creşterea formării intracelulare de AGE şi creşterea activării PKC asociată cu hiperglicemie şi DM.

**Glicaţia proteinelor şi formarea AGE. Glicaţia proteinelor şi producerea de AGE sunt componente importante ale leziunii miocardice mediate de hiperglicemie.39-42 Glicaţia proteinelor rezultă din producţia sporită de specii de dicarbonil (glioxal, metilglioxal şi 3-deoxiglucozonă) care reacţionează neenzimatic cu grupările amino proteinelor în condiţii de hiperglicemie şi stres oxidativ. Procesul iniţial de glicare a proteinei implică reacţia unei grupări carbonil a glucozei cu gruparea amino a unei proteine pentru a forma o bază Schiff (Figura 20-3). Acest proces diferă de glicozilare deoarece reacţia nu este condusă de un catalizator enzimatic. Această reacţie iniţială este reversibilă, dar aductul carbonil-proteic este în cele din urmă transformat într-un produs Amadori mai stabil. Produsele Amadori sunt modificate treptat pentru a forma AGE, care sunt foarte de lungă durată şi întârzie degradarea proteinelor, în special a colagenului. Această serie de reacţii chimice este cunoscută în mod colectiv ca reacţia Maillard (vezi Figura 20-3). AGE-urile pot forma, de asemenea, legături**

**încrucişate cu proteine.39,40,43-40 În mare parte prin lucrările lui Cerami şi colab., glicaţia proteinelor şi formarea AGE au fost recunoscute de mulţi ani ca mecanisme importante ale complicaţiilor DM.47**

Efectele glicaţiei proteinelor sunt duble. Glicaţia poate afecta în mod direct funcţia proteinei34,35,39,40,45 şi AGE-urile interacţionează cu receptorul membranei celulare pentru produsele finale de glicaţie avansată (RAGE),39,48-52, care sunt prezente într-un număr de celule, inclusiv fibroblaste. După cum se arată în Figura 20-4, activarea lui

410 RAGE de către AGE creşte activitatea mai multor proteine de semnalizare şi citokine inflamatorii, în special factorul nuclear kB (NF kB), factorul de creştere a ţesuturilor-p (TGF-p), interleukina-2 (IL-2) şi factorul de necroză tumorală a (TNF-a). În plus, activarea RAGE promovează producţia de ROS. Expresia RAGE creşte odată cu creşterea abundenţei liganzilor săi, creând astfel

CH 26 într-un cerc vicios. Blocarea RAGE încetineşte progresia aterosclerozei experimentale,49-51, în timp ce supraexprimarea RAGE în cardiocitele murine a dus la încetinirea dinamicii calciului, ducând la contracţia miocitelor deprimate.52

Atât proteinele contractile, cât şi cele care ciclează calciul sunt modificate prin glicare şi/sau AGE. In vitro, funcţia miozinei35-53 şi a ansamblului miofilamentului sunt afectate negativ de glicaţie.54 În plus, SERCA-2 şi receptorul de rianodină s-a dovedit a fi supuse glicaţiei şi formării AGE în modelul de şobolan cu streptozotocină (STZ) al DM55,56. Glicaţia SERCA-2 a fost inversată prin tratamentul cu insulină. Formarea AGE intracelulară este probabil strâns legată de producţia de superoxid în exces menţionată mai sus.

După cum se arată în Figura 26-4, AGE-urile se pot forma, de asemenea, în matricea extracelulară a miocardului ca aducţi la colagen.39.40.42,44-46,57 Aici, AGE-urile pot forma legături încrucişate între fibrile adiacente, ceea ce creşte rigiditatea colagenului. Mai mult, prezenţa legăturilor încrucişate face colagenul mai rezistent la degradarea de către metaloproteinazele matriceale (MMP). Interacţiunea AGE-RAGE menţionată mai sus are ca rezultat o cascadă de semnalizare pro-inflamatoare, profibrotică, care în cele din urmă are ca rezultat modificări ale MMP-urilor şi inhibitorilor de ţesuturi ai MMP-urilor (TIMP) care favorizează acumularea de colagen. Aceste procese fac din AGE un mecanism candidat principal în dezvoltarea disfuncţiei diastolice asociate cu DM la om.58 Acest concept este susţinut de faptul că AGE-urile întăresc colagenul în ţesutul non-miocardic la oameni şi în inimile modelelor animale cu diabet zaharat59,60. Recent, folosind

tehnici de microscopie imunoelectronică, am detectat AGE-uri asociate cu fibrile de colagen în biopsiile miocardice umane obţinute de la pacienţi cu DZ în momentul grefei bypass-ului coronarian (Figura 26-5, panoul din stânga). În cele din urmă, la modelele animale diabetice, s-a demonstrat că alagebriul de întrerupere a legăturii AGE scade fibroza miocardică şi îmbunătăţeşte funcţia ventriculară.59

**Semnalizarea protein kinazei C (vezi şi capitolul 2). O serie de neurohormoni circulanţi, cel mai important angiotensina II, sunt crescute în DM.63 Angiotensina II**

**poate afecta direct semnalizarea intracelulară prin legarea la unul dintr-o familie de şapte receptori transmembranari. (Semnalizarea 51- şi p2-adrenergică, a-adrenergică şi endotelinei are loc prin aceeaşi familie de receptori64 (Figura 26-6). Comun tuturor acestor receptori este asocierea intracelulară strânsă cu proteinele specifice de legare a GTP (sau proteinele G, constând din subunităţi a, 5 şi y şi o enzimă efectoră). GTP se leagă şi duce la disocierea enzimei a subunităţii-efectoare şi a subunităţii B, y de la agonist-receptor, variaţia de izoforma a subunităţii proteinei G permite asocierea cu enzime efectoare specifice La activarea receptorului, fosfolipaza-Cp cuplată cu Ga este activată, hidrolizând membrana fosfolipidină, fosfati44. randamentul diacilglicerol (DAG) şi inozitol 1,4,5-trifosfat DAG este activatorul primar al majorităţii izoformelor protein kinazei C (PKC) în DM, sinteza DAG este crescută, în parte prin activarea mediată de ROS a enzimei de reparare a ADN-ului (ADP riboză) a crescut atât sinteza membrană a receptorului D8, cât şi PARP. contribuie la activarea PKC în DM.30 În modelele animale de DM, s-au observat creşteri ale activităţii miocardice a izoformelor PKC a, p, e şi 8.65**

Se ştie că un număr de izoforme PKC afectează în mod direct atât funcţia miofilamentului, cât şi ciclul calciului.66-67 La nivelul miofilamentului, PKC poate fosforila troponina I, troponina

T, proteina C care leagă miozina, lanţul uşor de reglare a miozinei şi titina. În modelele animale de HF şi în stadiul terminal uman, fosforilarea HF a troponinelor I şi T modulează direct funcţia filamentului subţire care duce la o deprimare a forţei contractile maxime, un proces care este probabil mediat de PKC. afectate de PKC.09

PKC activează, de asemenea, kinazele extracelulare 1 şi 2 (ERK 1/2) din familia protein kinazei activate de mitogen (MAPK).04'70 Activarea căii ERK 1/2 s-a demonstrat a fi un mediator important al răspunsului hipertrofic în insuficienţa cardiacă. proteina de legare, Ras. Ras activează Raf (un MAPK), care fosforilează ERK 1/2, ducând la activarea mai multor factori de transcripţie şi inducerea unui program de gene de hipertrofie (vezi Figura 20-3). Calea ERK 1/2 este, de asemenea, activată de mai mulţi factori de creştere şi mecanisme de semnalizare mediate de stres mecanic.70 Astfel, semnalizarea PKC contribuie probabil la hipertrofia cardiacă în DZ (vezi discuţia ulterioară).

Acizi graşi neesterificati

După cum se arată în Figura 20-2, concentraţia şi oxidarea FA neesterificată sunt în mod caracteristic crescute în DM.22,24-20 Trigliceridele sunt, de asemenea, crescute şi pot fi observate ca picături de lipide în miocitele cardiace la modelele animale de tip 2 DM.72 Concentraţia mare de FA este ea însăşi un mecanism al rezistenţei la insulină caracteristică a DM de tip 222. PKC-0, care interferează cu legarea insulinei de receptorul de insulină-1 25. Oxidarea excesivă a FA în miocitul cardiac are ca rezultat acumularea de FA toxice cu lanţ lung în citoplasmă, deoarece capacitatea mitocondriilor de a procesa FA este depăşită. modificări ale canalului ionic asociat membranei şi ale funcţiei pompei.73 De exemplu,

excesul de FA induc deschiderea canalului KATP, ceea ce duce la scurtarea duratei potenţialului de acţiune.74

Acumularea de FA conduce, de asemenea, la utilizarea crescută a căilor metabolice alternative care cresc generarea de ceramide.24-20 Aceasta poate fi mediată parţial de inducţia receptorului-a activat de peroxizomi-proliferator.75 Ceramida este un activator important al NF kB şi al caspazei 3, care la rândul lor activează căile de semnalizare proapoptotice şi proinflamatorii. Creşterea ROS poate contribui, de asemenea, la semnalizarea apoptotică. Creşterea apoptozei miocardice a fost demonstrată la modelele animale cu DZ70 şi la pacienţii cu DZ77. Un studiu recent a raportat o proporţie semnificativ crescută de celule apoptotice în probele de biopsie de la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică cu DZ comparativ cu cei fără DZ78.

Hiperinsulinemie

Hiperinsulinemia este prezentă numai în DZ de tip 2 şi, prin urmare, nu contribuie la cardiomiopatie în DZ de tip 1. Hipertrofia cardiacă este poate cea mai importantă consecinţă a hiperinsulinemiei.24,79,80. Pacienţii cu DZ s-au dovedit a avea o masă cardiacă crescută independent de hipertensiunea coexistentă.79,80 Mai multe mecanisme sunt probabil responsabile pentru hipertrofia în DZ24. Semnalizarea PKC este îmbunătăţită de hiperinsulinemie şi, după cum s-a menţionat, poate contribui direct la hiperinsulinemie77. Insulina creşte în mod acut absorbţia de glucoză prin activarea unei căi Akt-1 mediată de receptorul tirozin kinazei81 (Figura 20-7). Akt-1 inactivează glicogen sintaza kinaza-3|3, un inhibitor al factorului nuclear din limfocitele activate (NFAT-3), un mediator cheie al hipertrofiei. Activarea simpatică crescută mediată de hiperinsulinemie poate funcţiona şi pentru a creşte activitatea Akt-1.81 Calea tirozin kinazei contribuie, de asemenea, la activarea PKC (vezi Figura 20-7). În fine, insulina este un activator al căii hipertrofice MAPK.82

Microvasculopatia diabetică

Când conceptul de cardiomiopatie diabetică a fost propus pentru prima dată, boala „vaselor mici" (adică, microvasculopatia diabetică) a fost oferită ca mecanism probabil. Ulterior, au fost raportate corelaţii între manifestările bolii microvasculare (de exemplu, nefropatie, retinopatie) şi prezenţa IC sau a disfuncţiei diastolice subclinice.83-80 Cu toate acestea, o legătură mecanicistă clară între diabetul zaharat

cardiomiopatia şi microvasculopatia nu a fost încă stabilită.86

Manifestări funcţionale şi morfologice ale cardiomiopatiei diabetice

Modele animale

O mare parte din înţelegerea noastră a mecanismelor şi consecinţelor funcţionale ale cardiomiopatiei diabetice este derivată din modele animale. STZ, o toxină directă a celulelor insulare pancreatice, a fost mijlocul cel mai utilizat pentru a induce DM, cel mai frecvent la şobolani.24-26 STZ imită DZ de tip I uman cu hiperglicemie şi hipoinsulinemie. Alloxan87 a fost utilizat în principal la animalele mai mari pentru a produce DM de tip 1 relativ uşor. Modelele de rezistenţă la insulină de tip 2 au fost, de asemenea, utilizate pe scară largă, de exemplu, şoarecii db/db cu deficit de leptină88 şi şobolanul gras Zucker.89 Funcţia sistolică deprimată a fost observată în aproape toate aceste modele, dar tinde să fie mai proeminentă în DZ de tip 1. În modelele de tip 2, modificările funcţiei diastolice sunt în general mai proeminente, asemănătoare cu DM de tip 2 uman.90 Prin ecocardiografie, aceste modificări includ creşterea timpului de relaxare izovolumică şi modificări ale fluxului mitral şi fluxului venos pulmonar.84,90-92 Modificările funcţiei sistolice sunt, de asemenea, frecvente în modelele de tip 2, dar de obicei includ scăderea vitezei de ejecţie şi scăderea fracţiei. neschimbat. În mod corespunzător, preparatele izolate ale inimii dezvăluie rate încetinite de dezvoltare şi scădere a presiunii. Modificări similare se observă în miocitele cardiace izolate.93

Modificări ale ciclismului calciului

În modelele animale atât de tip I cât şi de tip II DM, modificările ciclului calciului sunt bine documentate.* Acestea includ reduceri ale ratei de eliberare a calciului din reticulul sarcoplasmatic (SR), concentraţia maximă de calciu sistolic citosol, rata de sechestrare a calciului SR şi activitatea SERCA-2. După cum sa menţionat mai devreme, ROS şi AGE-urile pot juca un rol prin modificarea post-translaţională a proteinelor implicate în ciclul calciului. Astfel, la şobolanii STZ, SERCA-2 şi receptorul de rianodină s-a dovedit a fi glicaţi atât cu AGE nereticulate, cât şi cu reticulare.55,56 După cum s-a menţionat mai devreme, supraexprimarea receptorului AGE are ca rezultat încetinirea dinamicii calciului,52 susţinând în continuare un rol pentru AGE în patofiziologia cardiomiopatiei diabetice STZ.

Aceste modificări ale proteinelor ciclice ale calciului contribuie la modificări ale funcţiei cardiace prin reducerea calciului disponibil pentru activarea miofilamentelor şi scăderea clearance-ului de calciu sistolic târziu, ducând la formarea continuă a punţilor încrucişate în diastola precoce şi relaxarea afectată şi/sau incompletă. Supraexprimarea transgenică a SERCA-2 la un şoarece STZ a inversat deficitele contractile şi de relaxare, în concordanţă cu un rol funcţional important pentru ciclul alterat al calciului în acest model96.

În benzile excitabile disecate din biopsiile epicardice umane de la pacienţi în momentul grefei bypass-ului coronarian, relaţia de frecvenţă a forţei a fost găsită a fi moderat deprimată la pacienţii cu DZ.97 Relaţia de frecvenţă a forţei este un mecanism cheie de adaptare la cerinţele funcţionale crescute asupra miocardului. Este profund deprimat în stadiul terminal, cu defecţiune a miocardului şi a fost legat de modificarea ciclului calciului.98 Astfel, relaţia de frecvenţă a forţei

Referinţele 26, 34, 52, 55, 56, 94, 95. depresia la pacienţii cu DZ ar putea reflecta aceeaşi anomalie de bază.

Modificări ale miofilamentului (vezi şi capitolul 3)

Scurtarea sarcomerului este rezultatul formării ciclice a punţilor încrucişate între „capul" miozinei format de lanţul greu al miozinei (MHC) şi situsurile active ale actinei. Procesul este reglat de proteinele asociate cu filamentul subţire, troponina (Tn) C, I şi T şi tropomiozina. Miocardul ventricular este compus din două izoforme MHC, a şi (5. Miocardul normal al rozătoarelor este compus predominant din a-MHC, în timp ce miocardul uman normal este predominant p-MHC.99 Creşteri majore ale proporţiei izoformei p-MHC sunt observate la modelele de rozătoare de HF şi STZ DM.100,101. Aceasta interacţionează cu actina. Această schimbare a izoformei miozinei contribuie probabil la scăderea parametrilor contractili observaţi în STZ DM Deoarece miocardul uman nedefectuos este compus în principal din p-MHC, orice schimbare a izoformei miozinei către izoforma p la pacienţii cu DM ar fi mică şi, prin urmare, nu este probabil să fie o creştere semnificativă din punct de vedere funcţional a STZ. care poate afecta funcţia proteinelor contractile.102 La om, forţa contractilă maximă a miofilamentului şi sensibilitatea la calciu este scăzută în benzile miocardice tratate cu detergent (pe piele) obţinute de la pacienţii cu DZ.103 Aceste preparate sunt utilizate pentru a evalua funcţia miofilamentului independent de modificările ciclului calciului. Modificările funcţiei miofilamentului în acest studiu uman au fost asociate cu o creştere a fosforilării TnI şi TnT. Fosforilarea TnI şi TnT au efecte complexe asupra funcţiei contractile miofilamentului67 şi ar putea contribui, de asemenea, la afectarea contracţiei şi relaxării ventriculare. În cele din urmă, a fost raportată o frecvenţă optimă scăzută a producţiei de muncă şi generare de energie în benzile piele de la pacienţii cu bypass coronarian de sex feminin, dar nu bărbaţi, cu DZ.104 Acest lucru ar putea ajuta la explicarea rezultatelor mai slabe la femeile cu IC şi DZ.

Ca şi în cazul proteinelor ciclice ale calciului, modificarea post-translaţională a proteinelor miofilamentului de către ROS şi AGE poate contribui, de asemenea, la disfuncţia miofilamentului. În acest sens, pe lângă detectarea AGE-urilor în asociere cu fibrile de colagen, am identificat şi AGE-uri în secţiuni de miofilament în probe de biopsie de la pacienţii cu DZ (vezi Figura 26-5, panoul din dreapta).

Modificări ultrastructurale şi rigiditatea miocardică pasivă în diabetul zaharat (vezi şi capitolul 5)

Conţinutul de colagen miocardic este determinat de echilibrul dintre căile sintetice şi degradarea de către metaloproteinazele matriceale (MMP).105 Activitatea MMP este modulată de inhibitorii tisulari ai MMP (TIMP). AGE, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi alte elemente ale semnalizării neurohormonale şi proinflamatorii sunt modulatori cheie profibrotici ai acestui echilibru şi joacă roluri importante în DM.106 Modelele animale de DM demonstrează adesea conţinut crescut de colagen, dar acest lucru este mai consistent şi mai proeminent în miocardul uman. combinaţie.107,108 În plus faţă de creşterea colagenului la pacienţii cu DZ, ei au observat un efect sinergic izbitor al combinaţiei dintre DZ şi hipertensiune arterială asupra conţinutului de colagen. Diferenţele aparente dintre modelele animale şi pacienţi pot reflecta pur şi simplu durata diferită a bolii. van Heerebeek et al62 au publicat recent un

raport în care au fost comparate biopsiile endomiocardice ale ventriculului stâng (LV) de la pacienţi cu DZ şi IC şi fracţia de ejecţie (FE) normală sau redusă. Rigiditatea camerei VS a fost crescută la ambele grupuri de pacienţi cu DZ. Fracţia de volum de colagen a fost mai mare la pacienţii cu DZ cu FE redusă, dar acest studiu nu a inclus un grup fără DZ pentru comparaţie. În ciuda dovezilor că colagenul miocardic

**Conţinutul 414 este crescut, precum şi indici anormali derivaţi neinvaziv ai funcţiei diastolice la pacienţi (vezi discuţia ulterioară), nu există rapoarte de măsurători directe ale rigidităţii miocardice pasive la modele animale sau la pacienţi cu DZ.**

Hipertrofia miocitelor cardiace este cealaltă caracteristică ultrastructurală principală a cardiomiopatiei diabetice şi a fost discutată mai devreme.

**Caracteristicile clinice ale cardiomiopatiei diabetice Rolul cardiomiopatiei diabetice ca mecanism al simptomelor insuficienţei cardiace**

Deşi riscul crescut de a dezvolta IC la pacienţii cu DZ a fost amplu documentat, la pacienţii individuali contribuţia sa precisă la prezentarea clinică este rareori cunoscută. Astfel, în cazul unei boli frecvente precum cardiomiopatia dilatată neischemică (definită prin absenţa stenozelor coronariene semnificative la angiografie) este imposibil să ştim cu încredere dacă DZ sau o altă cauză este responsabilă. Pacienţii cu IC şi FE normală sau conservată (IC diastolică) au de obicei un alt substrat coexistent pentru IC, cum ar fi hipertensiunea arterială sau CAD. Incidenţa ridicată a insuficienţei cardiace în urma infarctului miocardic acut sau cronic la pacienţii cu DZ este probabil explicată într-o măsură semnificativă de cardiomiopatia diabetică preexistentă, dar şi aici factori suplimentari sunt de obicei prezenţi la pacienţii individuali. Recent, asocierea dintre obezitate şi alte caracteristici ale sindromului metabolic şi insuficienţa cardiacă diastolică (adesea cu un model hemodinamic restrictiv) a fost evidenţiată şi legată de cantitatea de grăsime epicardică.109 Interesant, la biopsia miocardică aceşti pacienţi prezintă picături lipidice evidente în miocitele cardiace, aşa cum a fost raportat anterior în DZ. La pacienţii cu sindrom metabolic, încă o dată, este imposibil de ştiut cât de mult contribuie subiacent DZ de tip 2 şi/sau rezistenţa la insulină la IC faţă de alte caracteristici ale sindromului metabolic.

Cardiomiopatie diabetică şi disfuncţie diastolică

Deşi contribuţia precisă a DZ la sindromul IC este de obicei incertă în cazuri individuale, o proporţie mare, posibil în exces de 30% până la 40%, dintre pacienţii cu DZ fără hipertensiune arterială, CAD cunoscută sau alte dovezi evidente de boală cardiacă, au dovezi de disfuncţie diastolică bazate pe evaluări non-invazive. Acest număr a fost documentat ecografic. rapoarte de profiluri anormale de flux mitral83,85,112 şi, mai recent, modele anormale de viteză Doppler tisulară113,114 indicative de disfuncţie diastolică la pacienţii cu DZ cu FE normală. Aceste anomalii au fost corelate cu nivelurile HgbA1c, cu măsurile rezistenţei la insulină, prezenţa complicaţiilor microvasculare ale DZ şi, cel mai interesant, cu nivelurile plasmatice ale AGE58. Astfel, disfuncţia diastolică asimptomatică pare a fi cea mai frecventă şi mai precoce manifestare detectabilă a cardiomiopatiei diabetice la pacienţi.

Încă o dată, totuşi, atunci când simptomele IC apar la pacienţi, sunt adesea prezente alte comorbidităţi.

Creşterea masei ventriculare stângi

După cum sa discutat mai devreme, masa VS este în medie crescută la pacienţii cu DZ. În cohorta studiului multietnic al aterosclerozei (MESA) de subiecţi fără boală cardiovasculară clinică, la care imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă este utilizată pentru a cuantifica structura şi funcţia cardiacă, afro-americanii şi hispanicii cu DZ au avut creşteri mai proeminente ale masei VS decât albii sau asiaticii.115

Managementul insuficienţei cardiace la pacienţii cu diabet

Nu există dovezi actuale că IC ar trebui gestionată diferit la pacienţii cu DZ comparativ cu pacienţii nediabetici, deşi puţine studii au abordat acest subiect. Astfel, ghidurile publicate de Colegiul American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii (ACC/AHA)116 pentru managementul medical al IC sistolică ischemică şi neischemică trebuie urmate, cu pietrele de temelie obişnuite ale blocării sistemului p-adrenergic şi renină-angiotensină-aldosteron. Până când sunt disponibile date mai definitive, bazate pe dovezi, managementul IC diastolică rămâne empiric, dar, în general, vizează gestionarea optimă a factorilor comorbidi contributivi.

Puţine informaţii disponibile cu privire la răspunsurile la terapia medicală la pacienţii cu IC cu DZ au fost revizuite cu atenţie de către Masoudi şi Inzucchi.22 Astfel, o meta-analiză realizată de Shekelle şi colab.117 a evidenţiat răspunsuri în esenţă identice la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) la pacienţii diabetici şi nediabetici cu IC sistolic. Un studiu observaţional bazat pe comunitate realizat de Masoudi şi colab.118 a ajuns la o concluzie similară. După cum au subliniat Masoudi şi Inzucchi22, inhibitorii ECA trebuie utilizaţi cu deosebită precauţie la pacienţii cu DZ cu acidoză tubulară renală de tip IV şi/sau alte aspecte ale nefropatiei diabetice. Practic, nu există informaţii disponibile despre utilizarea blocanţilor receptorilor de angiotensină specifici pacienţilor cu DZ şi IC sistolice, deşi se aplică aceeaşi precauţie în ceea ce priveşte acidoza tubulară renală de tip IV.

**p-blocantele par, de asemenea, a fi la fel de eficienţi şi siguri la pacienţii diabetici şi nediabetici cu cardiomiopatie dilatată.119 În ceea ce priveşte antagoniştii aldosteronului, pacienţii cu DZ nu au fost raportaţi separat în studiul randomizat de evaluare al aldactonei (RALES) a spironolactonei în insuficienţa cardiacă sistolică, dar în infarctul miocardic sistolic,120. Studiul privind eficacitatea şi supravieţuirea eşecului (EPHESUS) al eplerenonei la pacienţii cu IC post-MI121, ameliorarea rezultatelor nu a fost distinsă la pacienţii cu şi fără DZ.**

Managementul diabetului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă

Problema controlului strict glicemic

La toţi pacienţii, gestionarea DZ începe cu dietă, scădere în greutate şi exerciţii fizice regulate. Nivelurile de glucoză din sânge şi HgbA1c trebuie monitorizate pentru a asigura un control glicemic satisfăcător. Întrebarea dacă controlul strict al glicemiei este avantajos în managementul general al DZ a fost un subiect de dezbatere de mulţi ani. Studiul prospectiv asupra diabetului din Regatul Unit (UKPDS)122 a oferit dovezi puternice că un control strict are ca rezultat rezultate microvasculare mai bune. Dovezile cu privire la complicaţiile macrovasculare, cum ar fi IM şi accidentul vascular cerebral, sunt totuşi mixte. Nathan şi colab.123 au raportat o îmbunătăţire marcată a rezultatelor macrovasculare cu un control strict la pacienţii cu DZ de tip 1. Cu toate acestea, în studiul Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE)124 al controlului intensiv (HgbA1c de 6,5% sau mai puţin) faţă de tratamentul standard (HgbA1c 7,0% până la 7,9%) în DZ de tip 2, controlul intensiv nu a dus la efecte semnificative asupra macrocompatiei de reducere a nefropatiei. În mod similar, recentul studiu Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)125 a concluzionat că un control strict nu reduce semnificativ infarctul miocardic nefatal sau accidentul vascular cerebral. Mai mult, controlul strict a dus la o mortalitate semnificativ mai mare decât tratamentul standard. Important, UKPDS, ADVANCE şi ACCORD nu au demonstrat o reducere a ratelor de incidenţă a IC. Cu toate acestea, nu există date prospective despre efectele controlului strict la pacienţii cu IC stabilită. Un studiu observaţional realizat de Eshagian şi colab.126 a raportat că pacienţii cu insuficienţă sistolica avansată cu HgbA1c mai mare de 7% au avut de fapt o mortalitate redusă în comparaţie cu pacienţii cu HgbA1c mai mică de 7%. Deşi nu pot fi făcute recomandări ferme în acest moment cu privire la rolul controlului strict la pacienţii cu DZ şi IC, cele disponibile

dovezile sugerează că nu trebuie să fie un scop terapeutic specific. Cu toate acestea, la pacienţii individuali, acest lucru trebuie temperat de efectele microvasculare benefice ale controlului strict.

Terapia farmacologică

Desigur, mulţi pacienţi vor avea nevoie de insulină pentru a obţine un control satisfăcător. Efectele insulinei asupra evoluţiei IC şi remodelării ventriculare sunt controversate. Efectele antiinflamatorii ale insulinei şi efectele sale benefice asupra metabolismului energetic al miocitelor cardiace ar fi de aşteptat să fie utile la pacienţii cu IC. Pe de altă parte, după cum sa discutat mai devreme, hiperinsulinemia poate contribui la hipertrofia cardiacă. Nichols şi colab.127 au revizuit baza de date Kaiser Permanente şi au constatat că pacienţii cu DZ care au primit insulină au o şansă mai mare de a dezvolta IC decât cei care au primit hipoglicemice orale. Mai mult, Smooke şi colab.128 au analizat retrospectiv o cohortă de pacienţi cu IC sistolică avansată şi au descoperit că utilizarea insulinei a fost asociată cu o mortalitate crescută. În timp ce studiile observaţionale nu pot face distincţia între efectele adverse ale insulinei faţă de probabilitatea ca utilizarea insulinei să identifice pur şi simplu pacienţii cu DZ mai sever şi cu boală miocardică subiacentă mai severă, aceste rezultate subliniază incertitudinile considerabile în acest domeniu. În prezent, nu se poate argumenta

puternic pentru sau împotriva insulinei în situaţiile în care utilizarea acesteia este opţională.

Pentru pacienţii cu DZ care primesc medicamente orale pentru controlul glicemic, opţiunile au crescut semnificativ în ultimul deceniu.22-129-130 Clasele de medicamente disponibile în prezent sunt rezumate în Tabelul 26-1. Niciunul dintre aceste medicamente nu a fost testat prospectiv în studii cu rezultate pe termen lung suficient de puternice la pacienţii cu IC stabilită.

Sulfonilureele (gliburidă, glipizidă, glimepiridă) au căzut oarecum din favoarea în ultimii ani, deoarece, cel puţin în studii mai vechi, a existat o sugestie de risc cardiovascular crescut şi profilul lor de efecte secundare nu este la fel de favorabil ca un număr de alţi agenţi.22

Biguanida metformină, care continuă să fie utilizată pe scară largă, a fost anterior considerată contraindicată în IC din cauza raportărilor timpurii de acidoză lactică posibilă cauzată de medicament. Acesta din urmă a dus la o avertizare de prospect obligatorie de FDA. De-a lungul anilor, a devenit evident că acidoza lactică este extrem de rară şi apare doar la cei mai bolnavi pacienţi cu IC22. Mai mult, studiile prospective22 indică faptul că metformina reduce riscul cardiovascular şi retrospectiv.

analiza sugerează o supravieţuire îmbunătăţită la pacienţii cu IC care primesc metformină.131 În consecinţă, în 2006 avertizarea prospectului a fost eliminată. Metformina este astfel o alegere foarte rezonabilă pentru mulţi pacienţi cu DZ şi IC.

Tiazolidindionele (TZD) (pioglitazonă, rosiglitazonă) sunt foarte eficiente pentru controlul glicemic pe termen lung şi au o serie de efecte, inclusiv îmbunătăţiri ale lipidelor, proprietăţi antiinflamatorii, vasodilataţie şi scăderea tensiunii arteriale, care sunt atractive la pacienţii cu IC generală, bine tolerate. nu au efecte adverse asupra remodelării cardiace134,135 şi, cel puţin la modelele animale, pot îmbunătăţi funcţia diastolică.136 Există, de asemenea, unele dovezi de îmbunătăţire a rezultatelor pe termen lung la pacienţii cu IC.131 Cu toate acestea, un studiu prospectiv amplu care evaluează riscul cardiovascular global, pe termen lung la pacienţii cărora li s-a administrat pioglitazonă137, deşi a avut un rezultat secundar secundar, un rezultat negativ semnificativ a avut o îmbunătăţire secundară semnificativă la obiectiv combinat de mortalitate, IM şi accident vascular cerebral. Mai recent, o metaanaliză138 a evidenţiat o creştere a evenimentelor coronariene pentru rosiglitazonă, dar nu pentru pioglitazonă. Deşi dovezile pentru un astfel de efect sunt în prezent neconcludente, acest raport a provocat îngrijorare considerabilă.

Chiar dacă TZD au proprietăţi care pot fi benefice la pacienţii cu IC, a devenit evident devreme că acestea provoacă în mod obişnuit creşterea în greutate şi edem periferic.129,132'133 Mecanismul este retenţia de sare şi apă în tubul distal al rinichiului şi posibil efecte locale asupra permeabilităţii vasculare. Utilizarea acestor medicamente poate precipita IC la un număr mic de pacienţi (<1%) fără antecedente de IC. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cunoscută sau cei care prezintă un risc crescut de insuficienţă cardiacă,

incidenţa exacerbării sau precipitaţiilor este în mod clar crescută şi mai mult, deşi amploarea precisă a riscului crescut este dificil de cuantificat. În consecinţă, ghidurile actuale139 recomandă ca TZD-urile să nu fie utilizate la pacienţii cu IC de clasa III sau IV şi să fie utilizate cu foarte mare precauţie la pacienţii cu IC mai puţin severă. Din cauza incertitudinii actuale cu privire la riscul de eveniment coronarian al rosiglitazonei, este prudent să se evite iniţierea terapiei cu acest medicament la pacienţii cu boală coronariană concomitentă până când această problemă este rezolvată. La pacienţii care primesc deja medicamentul cu un control glicemic excelent, această decizie ar trebui să fie individualizată.

Unii dintre agenţii orali mai noi pot fi deosebit de utili la pacienţii cu IC. După cum sa indicat, totuşi, încă sunt disponibile puţine informaţii obiective. Mimeticele incretinei includ atât preparate injectabile (analogi şi mimetice ale peptidei asemănătoare glucagonului-1 [GLP-1]), cât şi inhibitori de dipeptidil peptidază IV administraţi oral (sitagliptin, vildagliptin). În experimentele pe animale, administrarea GLP-1 a avut efecte benefice în IC.140 În studiile clinice mici s-au observat îmbunătăţiri în recuperarea FE după MI141 acut şi în FE şi măsuri funcţionale la pacienţii cu IC cronică142. Inhibitorii a-glucozidazei (de exemplu, acarboza) acţionează exclusiv în tractul gastro-intestinal pentru a bloca absorbţia carbohidraţilor. Au efecte secundare semnificative ale GI, dar nu au efecte secundare sistemice, cum ar fi retenţia de sare şi apă. În Studiul de prevenire a diabetului zaharat non-insulino-dependent (STOP-NIDDM)143 la pacienţii cu rezistenţă la insulină fără DZ evident, acarboza a redus semnificativ riscul de IM.

Opţiunile farmacologice crescute disponibile pentru controlul glicemic permit o individualizare considerabilă la pacienţii cu IC coexistentă. Există motive modeste pentru a evita sulfonilureele, iar TZD-urile trebuie utilizate cu precauţie adecvată la pacienţii cu IC. Dintre agenţii mai des utilizaţi, metforminul pare a fi o alegere excelentă la mulţi pacienţi.

Direcţii viitoare selectate

Prevenirea rezistenţei la insulină şi a diabetului de tip 2 şi a complicaţiilor acestora, inclusiv cardiomiopatia, poate fi realizată prin măsuri simple, cum ar fi pierderea în greutate

şi exerciţiu. Acest lucru este deosebit de important în rândul tinerilor144 şi va fi cu siguranţă o atenţie majoră în viitor. În ceea ce priveşte tratamentul, una dintre direcţiile viitoare cele mai promiţătoare este dezvoltarea agenţilor anti-AGE. Un întrerupător de reticulare, alagebrium, a fost supus unor studii clinice limitate şi alţi agenţi menţionaţi să reducă formarea de AGE şi/sau să reducă semnalizarea RAGE sunt în dezvoltare.39-40-49 Reducerea formării ROS şi interferenţa cu semnalizarea PKC sunt alte ţinte terapeutice promiţătoare. În sfârşit, studii suplimentare îndreptate spre optimizarea managementului DZ la pacienţii cu IC sunt extrem de necesare.

REFERINŢE

Mokdad, AH, Ford, ES, Bowman, BA şi colab. (2003). Prevalenţa obezităţii, diabetului şi factorilor de risc pentru sănătate legaţi de obezitate, 2001. JAMA (289), 76.

Rosamond, W., Flegal, K., Friday, G., et al. (2007). Statistici privind bolile de inimă şi accident vascular cerebral - actualizare 2007: un raport de la comitetul Asociaţiei Americane a Inimii şi subcomitetul de statistică a accidentelor vasculare cerebrale. Tiraj, 115, e69.

Kannel, WB, Hjortland, M., & Castelli, WP (1974). Rolul diabetului zaharat în insuficienţa cardiacă congestivă: studiul Framingham. Am J Cardiol, 34, 29-34.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficienţă cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557.

Gottdiener, JS, Arnold, AM, Aurigemma, GP şi colab. (2000). Predictorii insuficienţei cardiace congestive la vârstnici: studiul sănătăţii cardiovasculare. J Am Coll Cardiol, 35, 1628.

Nichols, GA, Hillier, TA, Erbey, JR, et al. (2001). Insuficienţa cardiacă congestivă în diabetul de tip 2: prevalenţă, incidenţă şi factori de risc. Diabetes Care, 24, 1614.

Parker, AB, Yusuf, S. şi Naylor, CD (2002). Relevanţa efectelor tratamentului specifice subgrupului: studiile privind disfuncţia ventriculară stângă (SOLVD) revizuite. Am Heart J, 144, 941.

Arnold, JM, Yusuf, S., Young, J., şi colab. (2003). Prevenirea insuficienţei cardiace la pacienţii din studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace (HOPE). Circulaţie, 107, 1284.

Davis, BR, Piller, LB, Cutler, JA, et al. (2006). Rolul diureticelor în prevenirea insuficienţei cardiace: studiul tratamentului antihipertensiv şi hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord. Circulaţie, 113, 2201.

Havranek, EP, Masoudi, FA, Westfall, KA şi colab. (2002). Spectrul de insuficienţă cardiacă la pacienţii în vârstă: rezultate din proiectul naţional privind insuficienţa cardiacă. Am Heart J, 143, 412-417.

Iribarren, C., Karter, AJ, Go, AS, et al. (2001). Controlul glicemic şi insuficienţa cardiacă la pacienţii adulţi cu diabet. Circulation, 103, 2668.

Held, C., Gerstein, HC, Yusuf, S., şi colab. (2007). Nivelurile de glucoză prezic spitalizarea pentru insuficienţă cardiacă congestivă la pacienţii cu risc cardiovascular crescut. Circulaţie, 115, 1371.

Bertoni, AG, Tsai, A., Kasper, EK, et al. (2003). Diabet şi cardiomiopatie idiopatică: un studiu de caz-control la nivel naţional. Diabetes Care, 26, 2791.

Ashrafian, H., Frenneaux, MP şi Opie, LH (2007). Mecanisme metabolice în insuficienţa cardiacă. Circulaţie, 116, 434.

Jaffe, AS, Spadaro, JJ, Schechtman, K., et al. (1984). Creşterea insuficienţei cardiace congestive după infarct miocardic de întindere modestă la pacienţii cu diabet zaharat. Am Heart J, 108, 31.

Das, SR, Drazner, MH, Yancy, CW şi colab. (2004). Efectele diabetului zaharat şi ale bolii cardiace ischemice asupra progresiei de la disfuncţia ventriculară stângă asimptomatică la insuficienţa cardiacă simptomatică: o analiză retrospectivă din studiile de prevenire a disfuncţiei ventriculare stângi (SOLVD). Am Heart J, 148, 883.

Domanski, M., Krause-Steinrauf, H., Deedwania, P., et al. (2003). Efectul diabetului zaharat asupra rezultatelor pacienţilor cu insuficienţă cardiacă avansată în studiul BEST. J Am Coll Cardiol, 42, 914.

De la, AM, Leibson, CL, Bursi, F., et al. (2006). Diabetul în insuficienţa cardiacă: prevalenţa şi impactul asupra rezultatului în populaţie. Am J Med, 119, 591.

Hellerman, JP, Jacobsen, SJ, Gersh, BJ şi colab. (2002). Insuficienţă cardiacă după infarctul miocardic: o revizuire. Am J Med, 113, 341.

Gustaffson, I., Brendorp, B., Seibaek, M., et al. (2004). Influenţa diabetului şi a interacţiunii diabet-gen asupra riscului de deces la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 43, 771.

Pijna, IL, & Buchter, C. (2003). Insuficienţă cardiacă la femei. Cardiol Rev, 11, 337.

Masoudi, FA şi Inzucchi, SE (2006). Diabetul zaharat şi insuficienţa cardiacă: epidemiologie, mecanisme şi farmacoterapie. Am J Cardiol, 99 (suppl 1), 113.

Rubler, S., Dlugash, J., Yuceoglu, YZ, et al. (1972). Un nou tip de cardiomiopatie asociată cu glomeruloscleroza diabetică. Am J Cardiol, 30, 595.

Poormina, IG, Parikh, P. şi Shannon, RP (2006). Cardiomiopatia diabetică: căutarea unei ipoteze unificatoare. Circulaţie, 98, 596.

An, D. şi Rodrigues, B. (2006). Rolul modificărilor metabolismului cardiac în dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291, H1489.

Boudina, S., & Abel, ED (2007). Cardiomiopatia diabetică revăzută. Circulaţie, 115, 3213.

Nishikawa, T., Edelstein, D., Du, XL, et al. (2000). Normalizarea producţiei de superoxid mitocondrial blochează trei căi de afectare hiperglicemică. Natura, 404, 787.

Du, X., Matsumura, T., Edelstein, D., şi colab. (2003). Inhibarea activităţii GAPDH de către poli(ADP-riboză) polimerază activează trei căi majore de deteriorare hiperglicemică în celulele endoteliale. J Clin Invest, 112, 1049.

Cai, L., Wang, Y., Zhou, G., şi colab. (2006). Atenuarea de către metalotioneină a morţii precoce a celulelor cardiace prin suprimarea stresului oxidativ mitocondrial are ca rezultat prevenirea cardiomiopatiei diabetice. J Am Coll Cardiol, 48, 1688.

Koya, D. şi King, GL (1998). Activarea proteinei kinazei C şi dezvoltarea complicaţiilor diabetului. Diabet, 47, 859.

Nishikawa, T., Edelstein, D., & Brownlee, M. (2000). Veriga lipsă: un singur mecanism de unificare pentru complicaţiile diabetului. Kidney Int Suppl, 77, S26.

Cai, L. şi Kang, YJ (2001). Stresul oxidativ şi cardiomiopatia diabetică: o scurtă trecere în revistă. Cardiovasc Toxicol, 1, 181.

Guo, M., Wu, MH, Korompai, F., şi colab. (2003). Reglarea genelor şi izoenzimelor PKC în ţesuturile cardiovasculare în stadiile incipiente ale diabetului experimental. Physiol Genomics, 12, 139.

Cesario, DA, Brar, R. şi Shivkumar, K. (2006). Modificări ale fiziologiei canalelor ionice în cardiomiopatia diabetică. Endocrinol Metab Clin North Am, 35, 601.

Ramamurthy, B., Hook, P., Jones, AD, şi colab. (2001). Modificări ale structurii şi funcţiei miozinei ca răspuns la glicaţie. FASEB J, 15, 2415.

Wang, J., Song, Y., Elsherif, L., et al. (2006). Inducerea metalotioneinei cardiace joacă un rol major în prevenirea cardiomiopatiei diabetice prin suplimentarea cu zinc. Circulaţie, 113, 544.

Shen, X., Zheng, S., Metreveli, NS, şi colab. (2006). Protecţia mitocondriilor cardiace prin supraexprimarea MnSOD reduce cardiomiopatia diabetică. Diabet, 55, 798.

Turko, IV, Li, L., Akulak, KS, et al. (2003). Nitrarea proteinei tirozină în mitocondriile din inima de şoarece diabetic. Implicaţii asupra mitocondriilor disfuncţionale în diabet. J Biol Chem, 278, 33972.

Kass, DA (2003). Deveniţi mai bine fără AGE: noi perspective asupra inimii diabetice. Circ Res, 92, 704.

Aronson, D. (2003). Legătura încrucişată a colagenului glicat în patogeneza rigidizării arteriale şi miocardice a îmbătrânirii şi diabetului. J Hypertens, 21, 3.

Thormally, PJ (2005). Intermediari dicarbonil în reacţia Maillard. Ann NY Acad Sci, 1043, 111.

Li, SY, Du, M., Dolence, EK, et al. (2005). Îmbătrânirea induce disfuncţia diastolică cardiacă, stresul oxidativ, acumularea de produse finale de glicaţie avansată şi modificarea proteinelor. Aging Cell, 4, 57.

Wolffenbuttel, BH, Boulanger, CM, Crijns, FR, et al. (1998). Spărgătoarele produselor finale de glicaţie avansate restaurează proprietăţile arterelor mari în diabetul experimental. Proc Natl Acad Sci USA, 95, 4630.

Vaitkevicius, PV, Lane, M., Spurgeon, H., et al. (2001). Un întrerupător de legături încrucişate are efecte susţinute asupra proprietăţilor arteriale şi ventriculare la maimuţele rhesus mai în vârstă. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 1171.

Herrmann, KL, McCulloch, AD şi Omens, JH (2002). Reticularea colagenului glicat alterează mecanica cardiacă în hipertrofia supraîncărcării de volum. Am J Physiol, 284, H1277.

Liu, J., Masurekar, MR, Vatner, DE, et al. (2003). Produsul final de glicare reduce colagenul şi îmbunătăţeşte funcţia cardiacă în inima diabetică îmbătrânită. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 285, H2587.

Cerami, A., Vlassara, H., & Brownlee, M. (1988). Rolul produselor avansate de glicozilare în complicaţiile diabetului zaharat. Diabetes Care, 11 (suppl 1), 73.

Huang, JS, Guh, JY, Chen, HC şi colab. (2001). Rolul receptorului pentru produsul final de glicaţie avansată (RAGE) şi calea de semnalizare JAK/STAT în producţia de colagen indusă de AGE în celulele NRK-49F. J Cell Biochem, 81, 102.

Yan, SF, Ramasamy, R., Naka, Y., et al. (2003). Glicaţie, inflamaţie şi RAGE: o schelă pentru complicaţiile macrovasculare ale diabetului zaharat şi nu numai. Circ Res, 93, 1159.

Naka, Y., Bucciarelli, LG, Wendt, T., et al. (2004). Axa RAGE: modele animale şi noi perspective asupra complicaţiilor vasculare ale diabetului. Arterioscler Tromb Vasc Biol, 24, 1342.

Kim, W., Hudson, BI, Moser, B., şi colab. (2005). Receptor pentru produsele finale de glicaţie avansată şi liganzii săi: o călătorie de la complicaţiile diabetului până la patogeneza acestuia. Ann NY Acad Sci, 1043, 553.

Petrova, R., Yamamoto, Y., Muraki, K., et al. (2002). Deficienţa de manipulare a calciului indusă de produsul final de glicaţie avansată în miocitele cardiace de şoarece. J Mol Cell Cardiol, 34, 1425.

Coirault, C., Guellich, A., Barbry, T., et al. (2007). Stresul oxidativ al miozinei contribuie la disfuncţia muşchilor scheletici la şobolanii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292, H1009.

Katayama, S., Haga, Y. şi Saeki, H. (2004). Pierderea capacităţii de formare a filamentului a miozinei prin glicozilare neenzimatică şi mecanismul său molecular. FEBS Lett, 575, 9.

Bidasee, KR, Nallani, K., Yu, Y., şi colab. (2003). Diabetul cronic creşte produsele finale de glicaţie avansate pe receptorii cardiaci de rianodină/canalele de eliberare a calciului. Diabet, 52, 1825.

Bidasee, KR, Zhang, Y., Shao, CH, et al. (2004). Diabetul creşte formarea de produse finale de glicaţie avansată pe reticulul sarco(endo)plasmatic Ca2+-ATPaza. Diabet, 53, 463.

Monnier, VM, Mustata, GT, Biemel, KL, et al. (2005). Legătura încrucişată a matricei extracelulare prin reacţia Maillard în îmbătrânire şi diabet: o actualizare despre „un puzzle aproape de rezoluţie. ” Ann NY Acad Sci, 1043, 533.

Berg, TJ, Snorgaard, O., Faber, J., et al. (1999). Nivelurile serice ale produselor finale de glicaţie avansată sunt asociate cu funcţia diastolică a ventriculului stâng la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1. Diabetes Care, 22, 1186.

Candido, R., Forbes, JM, Thomas, MC, et al. (2003). Un întrerupător de produse finale de glicaţie avansată atenuează modificările structurale miocardice induse de diabet. Circ Res, 92, 785.

Schafer, S., Huber, J., Wihler, XC, et al. (2006). Relaxarea ventriculară stângă afectată la şobolanii diabetici de tip 2 este legată de acumularea miocardică de N(epsilon)-(carboximetil) lizină. Eur J Heart Fail, 8, 206.

Nakamura, Y., Horii, Y., Nishino, T., et al. (1993). Localizarea imunohistochimică a produselor finale de glicozilare avansată în ateromul coronarian şi ţesutul cardiac în diabetul zaharat. Am J Pathol, 143, 1649.

van Heerebeek, L., Hamdani, N., Handoko, ML, et al. (2008). Rigiditatea diastolică a inimii diabetice în deficienţă: importanţa fibrozei, a produselor finale de glicaţie avansată şi a tensiunii de repaus a miocitelor. Circulaţie, 117, 43.

Lim, SH, MacFayden, RJ şi Lip, GYH (2004). Diabetul zaharat, sistemul renină-angiotensină-aldosteron şi inima. Arch Intern Med, 164, 1737.

Wieland, T., Lutz, S. şi Chidiac, P. (2007). Regulatori ai semnalizării proteinei G: un punct de vedere asupra funcţiilor emergente din sistemul cardiovascular. Curr Opin Pharmacol, 7, 201.

Liu, X., Wang, J., Takeda, N., şi colab. (1999). Modificări ale activităţilor proteinei kinazei C cardiace şi ale izoenzimelor în diabetul indus de streptozotocină. Am J Physiol, 277, E798.

Noguchi, T., Kihara, Y., Begin, KJ, et al. (2003). Funcţia alterată a filamentului subţire al miocardului în inima de şobolan Dahl sensibilă la sare: ameliorarea prin blocarea endotelinei. Circulaţie, 107, 630.

Noguchi, T., Hunlich, M., Camp, PC, et al. (2004). Modularea pe bază de filamente subţiri a performanţei contractile în insuficienţa cardiacă umană. Circulaţie, 110, 982.

Braz, JC, Gregory, K., Pathak, A., et al. (2004). PKC-alfa reglează contractilitatea cardiacă şi înclinaţia către insuficienţă cardiacă. Nat Med, 10, 248.

Shigekawa, M., Katanosaka, Y. şi Wakabayashi, S. (2007). Reglarea schimbătorului Na+/Ca2+ cardiac de către calcineurină şi protein kinaza C. Ann NY Acad Sci, 1099, 53.

Pan, J., Singh, US, Takahashi, T., şi colab. (2005). PKC mediază hipertrofia cardiacă indusă de întindere ciclică prin GTPazele familiei Rho şi protein kinazele activate de mitogen în cardiomiocite. J Cell Physiol, 202, 536.

Flesch, M., Margulies, KB, Mochmann, HC, şi colab. (2001). Reglarea diferenţială a protein kinazelor activate de mitogeni în inima umană defectă ca răspuns la descărcarea mecanică. Circulaţie, 104, 2273.

Young, ME, Guthrie, PH, Razeghi, P., et al. (2002). Deteriorarea oxidării acizilor graşi cu lanţ lung şi disfuncţie contractilă la inima obeză de şobolan Zucker. Diabet, 51, 2587.

Zhou, YT, Grayburn, P., Karim, A., et al. (2000). Boala cardiacă lipotoxică la şobolani obezi: implicaţii pentru obezitatea umană. Proc Natl Acad Sci USA, 97, 1784.

Liu, GX, Hanley, PJ, Ray, J. şi Daut, J. (2001). Esterii acil-coenzimei A cu lanţ lung şi acizii graşi leagă direct metabolismul de canalele K(ATP) din inimă. Circ Res, 88, 918.

Finck, BN, Han, X., Courtois, M., şi colab. (2003). Un rol critic pentru lipotoxicitatea mediată de PPAR alfa în patogeneza cardiomiopatiei diabetice: modularea prin conţinutul de grăsimi din dietă. Proc Natl Acad Sci USA, 100, 1226.

Barouch, LA, Berkowitz, DE, Harrison, RW, şi colab. (2003). Întreruperea semnalizării leptinei contribuie la hipertrofia cardiacă independent de greutatea corporală la şoareci. Circulaţie, 108, 754.

Frustaci, A., Kajstura, J., Chimenti, C., et al. (2000). Moartea celulelor miocardice în diabetul uman. Circ Res, 87, 1123.

Kuethe, F., Sigusch, HH, Bornstein, SR, şi colab. (2007). Apoptoza la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată şi diabet: o caracteristică a cardiomiopatiei diabetice? Horm Metab Res, 39, 672.

Ilercil, A., Devereux, RB, Roman, MJ, et al. (2002). Asocieri ale nivelurilor de insulină cu structura şi funcţia ventriculului stâng la indienii americani: studiul inimii puternice. Diabet, 51, 1543.

Iacobellis, G., Ribaudo, MC, Zappaterreno, A., et al. (2003). Relaţia dintre sensibilitatea la insulină şi masa ventriculară stângă în obezitatea necomplicată. Obes Res, 11, 518.

Morisco, C., Condorelli, G., Trimarco, V., et al. (2005). Akt mediază dialogul între receptorii beta-adrenergici şi de insulină din cardiomiocitele neonatale. Circ Res, 96, 180.

Wang, CC, Goalstone, ML şi Draznin, B. (2004). Mecanismele moleculare ale rezistenţei la insulină care influenţează biologia cardiovasculară. Diabet, 53, 2735.

Poirier, P., Bogaty, P., Philippon, F., et al. (2003). Cardiomiopatie diabetică preclinica: relaţia dintre disfuncţia diastolică a ventriculului stâng şi neuropatia autonomă cardiacă la bărbaţii cu diabet zaharat de tip 2 necomplicat, bine controlat. Metabolism, 52, 1056.

Cheung, N., Wang, JJ, Rogers, SL, et al. (2008). Retinopatie diabetică şi risc de insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 51, 1573.

Galderisi, M. (2006). Disfuncţia diastolică şi cardiomiopatia diabetică: evaluare prin ecocardiografie Doppler. J Am Coll Cardiol, 48, 1548.

Brooks, BA, Franjic, B., Ban, CR, et al. (2008). Disfuncţie diastolică şi anomalii ale microcirculaţiei în diabetul de tip 2. Diabetes Obes Metab, 10, 739-46.

Hansen, PS, Clarke, RJ, Buhagiar, KA, et al. (2007). Diabetul indus de aloxan reduce funcţia pompei Na+-K+ sarcolemal în miocitele ventriculare de iepure. Am J Physiol Cell Physiol, 292, C1070.

Aasum, E., Hafstad, AD, Severson, DL, et al. (2003). Modificări dependente de vârstă în metabolism, funcţie contractilă şi sensibilitate ischemică la inimile de la şoareci db/db. Diabet, 52, 434.

Conti, M., Renaud, IM, Poirier, B., et al. (2004). Niveluri ridicate de apărare antioxidantă miocardică la şobolanii obezi Zucker, nediabetici, normotensivi. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 286, R793.

Lacombe, VA, Viatchenko-Karpinski, S., Terentyev, D. şi colab. (2007). Mecanisme de manipulare afectată a calciului care stau la baza disfuncţiei diastolice subclinice în diabet. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 293, R1787.

Hattori, Y., Matsuda, N., Kimura, J., et al. (2000). Diminuarea funcţiei şi expresiei schimbătorului Na+-Ca2+ cardiac la şobolani diabetici: implicaţie în supraîncărcarea cu Ca2+. J Physiol, 527 (pt 1), 85.

Joffe, II, Travers, KE, Perreault-Micale, CL, et al. (1999). Funcţie cardiacă anormală la şobolanul diabetic non-insulino-dependent indus de streptozotocină: evaluarea neinvazivă cu ecocardiografie Doppler şi contribuţia căii oxidului nitric. J Am Coll Cardiol, 34, 2111.

Kralik, PM, Ye, G., Metreveli, NS, et al. (2005). Disfuncţia cardiomiocitelor la modelele de diabet de tip 1 şi tip 2. Cardiovasc Toxicol, 5, 285.

Belke, DD, Swanson, EA şi Dillmann, WH (2004). Scăderea activităţii reticulului sarcoplasmatic şi a contractilităţii în inima şoarecelui diabetic db/db. Diabet, 53, 3201.

Vasanji, Z., Cantor, EJF, Juric, D., et al. (2006). Modificările performanţei contractile cardiace şi ale funcţiei reticulului sarcoplasmatic la şobolanii hrăniţi cu zaharoză sunt asociate cu rezistenţa la insulină. Am J Physiol Cell Physiol, 291, C772.

Trost, SU, Belke, DD, Bluhm, WF şi colab. (2002). Supraexprimarea reticulului sarcoplasmatic Ca(2+)-ATPaza îmbunătăţeşte contractilitatea miocardică în cardiomiopatia diabetică. Diabet, 51, 1166.

Mulieri, LA, Leavitt, BJ, Hasenfuss, G., et al. (1992). Dependenţa de frecvenţă de contracţie a contracţiilor şi a tensiunii diastolice în cardiomiopatia dilatativă umană (relaţia tensiune-frecvenţă în cardiomiopatie). Basic Res Cardiol, 87(suppl 1), 199.

Mulieri, LA, Hasenfuss, G., Leavitt, B., et al. (1992). Alterarea relaţiei forţă-frecvenţă miocardică în insuficienţa cardiacă umană. Circulaţie, 85, 1743.

Noguchi, T., Camp, P., Jr., Alix, SL, et al. (2003). Miozina din ventriculii umani care se defectează şi nu prezintă proprietăţi contractile similare. J Mol Cell Cardiol, 35, 91.

LeWinter, MM, & VanBuren, P. (2005). Proteinele sarcomice în miocardul hipertrofiat şi eşuat: o prezentare generală. Insuficienţă cardiacă Rev, 10, 173.

Rundell, VLM, Geenen, DL, Buttrick, PM şi colab. (2004). Costul scăzut al tensiunii cardiace în diabetul experimental se datorează modificării expresiei izoformei lanţului greu al miozinei. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287, H408.

Malhotra, A., Reich, D., Reich, D., et al. (1997). Diabetul experimental este asociat cu activarea funcţională a proteinei kinazei C epsilon şi cu fosforilarea troponinei I în inimă, care sunt prevenite de blocarea receptorului de angiotensină II. Circ Res, 81, 1027.

Jweied, EE, McKinney, RD, Walker, LA, et al. (2005). Funcţia miofilamentului cardiac deprimat în diabetul zaharat uman. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 289, H2478.

Fukagawa, NK, Palmer, BM, Barnes, WD şi colab. (2005). Cinetica acto-miozină încrucişată la oamenii cu boală coronariană: influenţa sexului şi a diabetului zaharat. J Mol Cell Cardiol, 39, 743.

Rao, VU, & Spinale, FG (1999). Controlul remodelării matricei miocardice: implicaţii pentru insuficienţa cardiacă. Cardiol Rev, 7, 136.

Asbun, J. şi Villareal, FJ (2006). Patogenia fibrozei miocardice în cadrul cardiomiopatiei diabetice. J Am Coll Cardiol, 47, 693.

Factor, SM, Minase, T., & Sonnenblick, EH (1980). Caracteristicile clinice şi morfologice ale cardiomiopatiei hipertensive-diabetice umane. Am Heart J, 99, 446.

van Hoeven, KH şi Factor, SM (1990). O comparaţie a spectrului patologic al bolilor cardiace hipertensive, diabetice şi hipertensive-diabetice. Circulaţie, 82, 848.

Szczepaniak, LS, Victor, RG, Orci, L., et al. (2007). Uitat, dar nu dispărut: redescoperirea inimii grase, cea mai frecventă boală nerecunoscută din America. Circ Res, 101, 759.

Piccini, JP, Klein, L., Gheorghiade, M., et al. (2004). Noi perspective asupra insuficienţei cardiace diastolice: rolul diabetului zaharat. Am J Med, 116 (supliment 5A), 64S.

Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2006). Tendinţe în prevalenţa şi rezultatul insuficienţei cardiace cu fracţia de ejecţie conservată. N Engl J Med, 355, 251.

Diamant, M., Lamb, HJ, Groeneveld, Y., et al. (2003). Disfuncţia diastolică este asociată cu metabolismul miocardic alterat la pacienţii asimptomatici normotensivi cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat. J Am Coll Cardiol, 42, 328.

Kosmala, W., Kucharski, W., Przewlocka-Kosmala, M., şi colab. (2004). Comparaţia funcţiei ventriculare stângi prin imagistica Doppler tisulară la pacienţii cu diabet zaharat fără hipertensiune arterială sistemică versus diabet zaharat cu hipertensiune arterială sistemică. Am J Cardiol, 94, 395.

Di Bonito, P., Moio, N., Cavuto, L., et al. (2005). Detectarea precoce a cardiomiopatiei diabetice: utilitatea imagistică Doppler tisulară. Diabet Med, 22, 1720.

Bertoni, AG, Goff, DC, Jr., D'Agostino, RB, Jr., şi colab. (2006). Cardiomiopatie diabetică şi boli cardiovasculare subclinice: studiul multietnic al aterosclerozei (MESA). Diabetes Care, 29, 588.

Colegiul American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (2005). Actualizarea ghidului ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult. Tiraj, 112, e154.

Shekelle, PG, Rich, MW, Morton, SC, şi colab. (2003). Eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi a beta-blocantelor în gestionarea disfuncţiei sistolice ventriculare stângi în funcţie de rasă, sex şi starea diabetică: o meta-analiză a studiilor clinice majore. J Am Coll Cardiol, 41, 1529.

Masoudi, FA, Rathore, SS, Wang, Y., et al. (2004). Modele naţionale de utilizare şi eficacitate a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii în vârstă cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. Circulaţie, 110, 724.

Packer, M., Coats, AJ, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supravieţuirii în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, Cody, R., şi colab. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. N Engl J Med, 341, 709.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 348, 1309.

Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie. (1998). Efectul controlului intensiv al glicemiei cu metformină asupra complicaţiilor la pacienţii supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 34). Lancet, 352, 854.

Nathan, DM, Cleary, PA, Backlund, JY şi colab. (2005). Tratament intensiv diabet zaharat şi boli cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1. N Engl J Med, 353, 2643.

Grupul de colaborare ADVANCE. (2008). Controlul intens al glicemiei şi rezultatele vasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med, 358, 2560.

Grupul de studiu Acţiunea pentru controlul riscului cardiovascular în diabet. (2008). Efectele scăderii intensive a glicemiei în diabetul de tip 2. N Engl J Med, 358, 2545.

Eshaghian, S., Horwich, TB şi Fonarow, GC (2006). O relaţie inversă neaşteptată între nivelurile de HbA1c şi mortalitate la pacienţii cu diabet zaharat şi insuficienţă cardiacă sistolică avansată. Am Heart J, 151, 91.

Nichols, GA, Koro, CE, Gullion, CM, et al. (2005). Incidenţa insuficienţei cardiace congestive asociată cu terapiile antidiabetice. Diabetes Metab Res Rev, 21, 51.

Smooke, S., Horwich, TB şi Fonarow, GC (2005). Diabetul tratat cu insulină este asociat cu o creştere marcată a mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Am Heart J, 149, 168.

McGuire, DK şi Inzucchi, SE (2008). Noi medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. Partea I. Tiazolidinedione şi implicaţiile lor cardiovasculare în evoluţie. Circulaţie, 117, 440.

Inzucchi, SE şi McGuire, DK (2008). Noi medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. Partea a II-a. Terapia pe bază de incretină şi nu numai. Circulaţie, 117, 574.

Masoudi, FA, Inzucchi, SE, Wang, Y., et al. (2005). Tiazolidinedione, metformină şi rezultate la pacienţii vârstnici cu diabet şi insuficienţă cardiacă. Circulaţie, 111, 583.

Takano, H. şi Komuro, I. (2002). Rolurile receptorului activat de proliferatorul peroxizomului y în bolile cardiovasculare. J Complicaţii ale diabetului, 16, 108.

Sharma, AM şi Staels, B. (2007). Receptorul y activat de proliferator de peroxizomi şi ţesutul adipos - înţelegerea modificărilor legate de obezitate în reglarea metabolismului lipidelor şi glucozei. Clin Endocrinol Metab, 92, 386.

Ghazzi, MN, Perez, JE, Antonucci, TK, et al. (1997). Beneficiile cardiace şi glicemice ale tratamentului cu troglitazonă în NIDDM. Grupul de studiu cu troglitazonă. Diabet, 46, 433.

St John Sutton, M., Rendell, M., şi colab. (2002). O comparaţie a efectelor rosiglitazonei şi gliburidei asupra funcţiei cardiovasculare şi controlului glicemic la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Diabetes Care, 25, 2058.

Tsuji, T., Mizushige, K., Noma, T., et al. (2001). Pioglitazona îmbunătăţeşte funcţia diastolică a ventriculului stâng şi scade acumularea de colagen în stadiul prediabetic al unui şobolan diabetic de tip II. J Cardiovasc Pharmacol, 38, 868.

Dormandy, JA, Charbonnel, B., Eckland, DJ şi colab. (2005). Prevenirea secundară a evenimentelor macrovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 în studiul proactiv (trial clinic prospectiv cu pioglitazonă în evenimente macrovasculare): un studiu controlat randomizat. Lancet, 366, 1279.

Nissen, SE şi Wolski, K. (2007). Efectul rosiglitazonei asupra riscului de infarct miocardic şi deces din cauze cardiovasculare. N Engl J Med, 356, 2457.

Nesto, RW, Bell, D., Bonow, RO, et al. (2003). Utilizarea tiazolidindionei, retenţia de lichide şi insuficienţa cardiacă congestivă: o declaraţie de consens din partea Asociaţiei Americane a Inimii şi a Asociaţiei Americane de Diabet. Circulaţie, 108, 2941.

Nikolaidis, LA, Elahi, D., Hentosz, T., et al. (2004). Peptida-1 recombinantă asemănătoare glucagonului creşte absorbţia miocardică a glucozei şi îmbunătăţeşte performanţa ventriculară stângă la câinii conştienţi cu cardiomiopatie dilatată indusă de stimulare. Circulaţie, 110, 955.

Nikolaidis, LA, Mankad, S., Sokos, GG, et al. (2004). Efectele peptidei-1 asemănătoare glucagonului la pacienţii cu infarct miocardic acut şi disfuncţie ventriculară stângă după reperfuzie cu succes. Circulaţie, 109, 962.

Sokos, GG, Nikolaidis, LA, Mankad, S., et al. (2006). Perfuzia cu peptidă asemănătoare glucagonului-1 îmbunătăţeşte fracţia de ejecţie a ventriculului stâng şi starea funcţională la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Card Fail, 12, 694.

Chiasson, JL, Josse, RG, Gomis, R., et al. (2002). Acarboză pentru prevenirea diabetului zaharat de tip 2: studiul randomizat STOP-NIDDM. Lancet, 359, 2072.

Mayer-Davis, EJ (2008). Diabetul de tip 2 la tineri: epidemiologie şi cercetări actuale pentru prevenire şi tratament. J Am Diet Assoc, 108(4 suppl. 1), S45.

CAPITOLUL 27

# Insuficienţa cardiacă ca o consecinţă a cardiomiopatiei genetice

Jeffrey A. Towbin şi John Lynn Jefferies

Cardiomiopatiile sunt cauze majore de morbiditate şi mortalitate şi, în ultimii 20 de ani, au fost raportate îmbunătăţiri limitate ale rezultatului.1 Cu toate acestea, a avut loc o îmbunătăţire a înţelegerii formelor majore de cardiomiopatie de-a lungul timpului, în mare parte datorită progreselor în genetică şi genomică. înţelegerea bolilor musculare cardiace. În plus, înţelegerea îmbunătăţită dobândită în boala muşchiului cardiac a condus la înţelegerea asemănărilor şi diferenţelor dintre troponinele cardiace şi cardiace T, I şi C (cTnT, cTnI, cTnC). În plus, miofibrilele conţin un al treilea filament format din proteina filamentoasă gigantică, titina, care se extinde de la discul Z până la linia M şi acţionează ca un şablon molecular pentru structura sarcomerului. Discul Z de la marginile sarcomerului este format dintr-o reţea de proteine interdigitante care menţin organizarea miofilamentului prin reticularea titinei antiparalele şi a filamentelor subţiri de la sarcomere

adiacente (Figura 27-2). Alte proteine din discul Z includ a-actinină, nebuleta, telethonin/T-cap, capZ, MLP, miopalladină, miotilină, Cypher/Z-band spliced alternatively PDZ-motif protein (ZASP), filamin şi FATZ.0-8

În cele din urmă, citoscheletul extrasarcomeric, o reţea complexă de proteine care leagă sarcomerul cu sarcolema şi matricea extracelulară (ECM), oferă suport structural pentru structurile subcelulare şi transmite semnale mecanice şi chimice în interiorul şi între celule. Citoscheletul extrasarcomeric are componente intermiofibrilare şi subsarcolemale, cu citoscheletul intermiofibrilar compus din filamente intermediare (IF), microfilamente şi microtubuli.9,10 IF-urile Desmin formează o schelă tridimensională în citoscheletul extrasarcomeric, permiţând conexiunile longitudinale Z adiacente cu filamentele desmin. Z-discurile şi conexiunile laterale la costameri subsarcolemali.10 Microfilamentele compuse din actină nonsarcomeric (în principal y-actină) formează, de asemenea, reţele complexe care leagă sarcomerul (prin a-actinină) de diferite componente ale costamerilor. Costamerele sunt domenii subsarcolemale situate într-un model periodic, asemănător grilei, flancând discurile Z şi suprapunând benzile I de-a lungul părţii citoplasmatice a sarcolemei. Aceşti costameri sunt locuri de interconectare între diverse reţele citoscheletice care leagă sarcomerul şi sarcolema şi se crede că funcţionează ca locuri de ancorare pentru stabilizarea sarcolemei şi pentru integrarea căilor implicate în transducţia forţei mecanice. Costamerele conţin trei componente principale: complexul de tip de adeziune focală, complexul pe bază de spectrină şi complexul proteic asociat distrofină/distrofină (DAPC).11,12 Complexul de tip adeziune focală, constând din citoplasmă

CH 27

uuu

Plakofilina

Desmoplakin

Adenovirus

SCN5A

Cadherin

SCNB1

Laminină

Integ rin

ICa de tip L^*

K1ADR

Distroglican

Caveolin

Distrobrevin

Filamină

Distrofina

Canale ionice

Coxsackievirus şi adenovirus Raceptor

Cârlionţat

Proteinele G din membrană integrală

Sintrofina

Placoglobină

Plakofilin Sintrofină

Desmogleine

Desmocolinele

a-Catenin

* ^-Catenin

Plectină

Filamină

eu,

Titin

troponina C

troponina T

Ankyrin

Actină

Spectrină

Vinculin

MLP

Actină

Nebulette

troponina I

Miopaladin

Linia Z

Desmin

I Band

Emerin

Nuclear Intern

Lamin A/C

Membrană nucleară exterioară

Titin

Miofibrila

Membrană

Actinina

**FIGURA 27-2 Arhitectura Z-disk. Discul Z al sarcomerului este format din proteine multiple care interacţionează care ancorează sarcomerul. (Raportat cu permisiunea de la Clark KA, McElhinny AS, Beckerle MC, et al. Striated muscle cytoarchitecture: an intricate web of form and function. Annu Rev Cell Dev Biol 2002;18:637-706.)**

eu | Proteine care leagă actina | | Proteine din domeniul LIM

| | Molecule de semnalizare

| | Proteine noi

proteinele (adică vinculină, talină, tensină, paxilină, zixină), se conectează cu filamentele de actină citoscheletică şi cu proteinele transmembranare a-, p-distroglican; a-, p-, y-, S-sarcoglicani; distrobrevin; şi sintrofină. Mai multe proteine asociate actinei sunt localizate la locurile de ataşare a filamentelor de actină citoscheletice cu complexe costamerice, inclusiv a-actinina şi proteina LIM musculară, MLP. Capătul C-terminal al distrofinei leagă p-distroglicanul (vezi Figura 27-1), care la rândul său interacţionează cu a-distroglicanul pentru a se lega de ECM (prin a-2-laminină). Capătul N-terminal al distrofinei interacţionează cu actina. De asemenea, canalele de sodiu dependente de tensiune se colocaliză cu distrofina, p-spectrina, anchirina şi sintrofinele, în timp ce canalele de potasiu interacţionează cu discul Z sarcomeric şi discurile intercalate.13-14 Deoarece aritmiile şi bolile sistemului de conducere sunt frecvente la copii şi adulţi cu DCM, acest lucru ar putea juca un rol important. Prin urmare, întreruperea legăturilor de la sarcolemă la ECM la capătul C-terminal al distrofinei şi a celor către sarcomer şi nucleu prin interacţiunile distrofinei N-terminale ar putea duce la o întrerupere „efect domino" a funcţiei sistolice şi dezvoltarea aritmiilor.

CARDIOMIOPATIE DILATATĂ

Cardiomiopatia dilatată (DCM) este cea mai frecventă formă de cardiomiopatie (vezi şi capitolul 24). Se caracterizează în primul rând prin dilatarea ventriculului stâng (LV) şi disfuncţia sistolice (Figura 27-3) cu disfuncţie asociată ventriculului drept (VD) şi anomalii diastolice. La copii, incidenţa anuală a DCM este de 0,57 cazuri la 100.000 pe an, în ansamblu, dar este mai mare la băieţi decât la fete (0,66 vs. 0,47 cazuri la 100.000; P <

0,001), la negri decât la albi (0,98 vs. 0,46 cazuri la 100.000; < 0,46 cazuri la 100.000; an) decât la copii (4,40 vs. 0,34 cazuri la 100.000; P < .001). Se crede că majoritatea copiilor (66%) au boală idiopatică.15 Rata mortalităţii în Statele Unite din cauza cardiomiopatiei este mai mare de 10.000 de decese pe an, DCM fiind principalul contributor.1 Costul total al îngrijirii sănătăţii în Statele Unite axate pe cardiomiopatii este de miliarde de dolari şi s-a obţinut doar un succes limitat. Pentru a obţine îngrijire şi rezultate îmbunătăţite la copii şi adulţi, s-a căutat înţelegerea cauzelor acestor tulburări.

Cardiomiopatia dilatată a devenit o ţintă populară a cercetării în ultimii 10 până la 15 ani, cu mai multe gene identificate în acea perioadă de timp. Aceste gene par să codifice două subgrupe majore de proteine, proteine citoscheletice şi sarcomere.2 Proteinele citoscheletice identificate până în prezent includ distrofină, desmină, lamină A/C, 8-sarcoglican, p-sarcoglican şi metavinculin. În cazul genelor care codifică sarcomer, aceleaşi gene identificate pentru HCM par a fi vinovate şi includ lanţul greu de p-miozină, proteina C de legare a miozinei, actina, a-tropomiozina şi troponina cardiacă TA. De asemenea, au fost raportate fosfolamban şi G4.5/Tafazzin. O altă formă de DCM, miocardita virală a bolii dobândite, are aceleaşi caracteristici clinice ca şi DCM, inclusiv insuficienţa cardiacă, aritmiile şi blocul de conducere. Există dovezi care sugerează că miocardita virală şi DCM (genetică) au mecanisme similare de boală bazate pe proteinele vizate.

Genetica clinică a miocardiopatiei dilatate

Iniţial, s-a crezut că cardiomiopatia dilatată este moştenită într-un procent mic de cazuri, până când Michels şi colab. au arătat că aproximativ 20% dintre probands aveau membri ai familiei cu dovezi ecocardiografice de DCM atunci când s-a efectuat screening-ul familial. transmitere; Moştenirea legată de X, autosomal recesiv şi mitocondrială este mai puţin frecventă.2

Genetica moleculară a cardiomiopatiei dilatate

În ultimul deceniu, s-au înregistrat progrese în înţelegerea cauzei genetice a FDCM (Tabelul 27-1). S-au făcut progrese iniţiale studiind familiile cu forme X-linked de

DCM, cu formele autosomale dominante ale DCM care au început să se dezlege în ultimii ani. În cazul formelor X-linked ale DCM, au fost bine caracterizate două tulburări, cardiomiopatia X-linked (XLCM), care se prezintă la adolescenţă şi adulţii tineri şi sindromul Barth, care este cel mai frecvent identificat în copilărie17,18.

CARDIOMIOPATII X-LEGATE

Cardiomiopatie dilatată legată de X (XLCM)

Descris pentru prima dată în 1987 de Berko şi Swift ca DCM care apare la bărbaţi în anii adolescenţei şi începutul anilor 20, cu progresie rapidă de la ICC la deces din cauza tahicardiei ventriculare.

**422 fibrilaţie ventriculară (VT/VF) sau transplant, aceşti pacienţi se disting prin creşterea creatinkinazei serice**

Izoformele musculare I (CK-MM).17 Femeile purtătoare tind să dezvolte DCM uşoară până la moderată în decada a cincea şi boala este lent progresivă. Towbin şi colab. au fost primii care au identificat gena care provoacă boala şi au caracterizat defectul funcţional.19 CH 27 În acest raport, gena distrofinei s-a dovedit a fi responsabilă pentru anomaliile clinice şi analiza proteinelor prin imuno-blotting a demonstrat reducerea severă sau absenţa proteinei distrofinei în inima acestor pacienţi. Aceste constatări au fost confirmate ulterior de Muntoni şi colab., când a fost identificată o mutaţie în promotorul muscular şi exonul 1 al distrofinei într-o altă familie cu XLCM.20 Ulterior, au fost identificate multiple mutaţii în distrofină la pacienţii cu XLCM.

Distrofina este o proteină citoscheletică care oferă suport structural miocitelor prin crearea unei reţele asemănătoare sarcolemei. În plus, distrofina joacă un rol major în legarea aparatului contractil sarcomeric de sarcolemă şi matricea extracelulară.21-22 În plus, distrofina este implicată în semnalizarea celulelor, în special prin interacţiunile sale cu oxid nitric sintaza. Gena distrofinei este responsabilă şi de distrofia musculară Duchenne şi Becker (DMD/DMO) atunci când este mutată.23 Aceste miopatii scheletice apar devreme în viaţă (DMD este diagnosticată înainte de vârsta de 12 ani, în timp ce DMO este observată la bărbaţi adolescenţi cu vârsta peste 16 ani) şi marea majoritate a pacienţilor dezvoltă DCM înainte de vârsta de 20 de ani. La majoritatea pacienţilor, CK-MM este crescut similar cu cel observat în XLCM; în plus, purtătoarele de sex feminin manifestă dezvoltă boală târziu în viaţă, similar cu XLCM. Mai mult, analiza imunohistochimică demonstrează niveluri reduse (sau absenţa) de distrofină, similară cu cea observată în inimile pacienţilor cu XLCM.

Modelele murine ale deficitului de distrofină demonstrează anomalii ale fiziologiei musculare bazate pe anomalii ale suportului structural al membranei.24 În plus faţă de disfuncţia distrofinei, mutaţiile distrofinei afectează secundar proteinele care interacţionează cu distrofina. La capătul aminoterminal (N-terminal), distrofina se leagă de proteina sarcomică actina, un membru al filamentului subţire al aparatului contractil. La capătul carboxi-terminal (C-terminal), distrofina interacţionează cu a-distroglicanul, o proteină legată de membrană asociată cu distrofinei, care este implicată în funcţia complexului proteic asociat distrofinei (DAPC), care include p-distroglican, subcomplexul sarcoglican (a-, p-, Y-, 8-, şi sin-trophin-glican, şi e-sarcoglican şi etropin-istrofina). (vezi Figura 27-1).25 La rândul său, acest complex interacţionează cu a2-laminina şi matricea extracelulară.26 La fel ca şi distrofina, mutaţiile acestor gene duc la distrofii musculare cu sau fără cardiomiopatie, susţinând afirmaţia că acest grup de proteine este important pentru funcţionarea normală a miocitelor inimii şi scheletice apar atât în cazurile de stres muscular, cât şi mecanic în stresul muscular. disfuncţia dependentă de vârstă a acestor muşchi.24 Informaţiile obţinute din studiile privind XLCM, DMD şi BMD, ne-au condus la ipoteza că DCM este o boală a citoscheletului/sarcolemei, care afectează sarcomerul, o „cale comună finală" a DCM.27,28 Am sugerat şi un rol în mutaţiile malidiopatice DCM. Acest lucru este susţinut atunci când am arătat că 3 din 22 de băieţi cu DCM aveau mutaţii de

distrofină și toți s-au dovedit ulterior a avea CK-MM crescut, de asemenea.29 În plus, opt familii cu DCM și posibilă moștenire legată de X au fost, de asemenea, testate, iar în trei din opt familii au fost observate mutații de distrofină. Din nou, CK-MM a fost crescută la toți subiecții purtători de mutații.30

Sindromul Barth

Descrisă inițial ca miopatie cardioscheletică legată de X cu mitocondrii și neutropenie anormale de către Neustein și colab. și Barth și colab., această tulburare se prezintă de obicei la sugarii de sex masculin ca ICC asociată cu neutropenie (ciclică) și acidurie 3-metilglutaconică.31-32 Disfuncția mitocondrială și transportul electrochimic nu este analizat biochimic. Recent, au fost observate anomalii ale cardiolipinei.33 Ecocardiografic, acești sugari au de obicei disfuncție VS cu dilatare VS, fibroelastoză endocardică sau un ventricul stâng hipertrofic dilatat. În unele cazuri, acești sugari cedează din cauza ICC/moarte subită TV/FV sau sepsis din cauza disfuncției leucocitelor. Majoritatea acestor copii supraviețuiesc copilăriei și se descurcă bine clinic, deși DCM persistă de obicei. În unele cazuri, s-a efectuat transplantul cardiac. Evaluarea histopatologică demonstrează de obicei caracteristicile DCM, deși fibroelastoza endocardică poate fi proeminentă, iar mitocondriile sunt anormale ca formă și abundență.

Baza genetică a sindromului Barth a fost descrisă pentru prima dată de Bione și colab., care au clonat gena care provoacă boala, G4.5.34 Această genă codifică o nouă proteină numită tafazzin, al cărei produs genic este o aciltransferază și are ca rezultat anomalii cardiolipine. fibroelastoză (EFE), sau LVNC.2,35

Cardiomiopatie dilatată autosomal dominantă

Cea mai comună formă de DCM moștenită este forma autosomal dominantă de boală.3 Acești pacienți se prezintă ca DCM „pur" clasic sau DCM asociat cu boala sistemului de conducere (CDDC). În acest din urmă caz, pacienții prezintă, de obicei, în a treia decadă de viață, o boală ușoară a sistemului de conducere, care poate evolua spre blocarea cardiacă completă de-a lungul deceniilor. DCM se prezintă de obicei târziu în curs, dar este disproporționat cu gradul de boală a sistemului de conducere.36 Constatările ecocardiografice și histologice în ambele subgrupe sunt clasice pentru DCM, deși sistemul de conducere poate fi fibrotic la pacienții cu CDDC. În ambele grupuri de pacienți cu DCM, VT, VF și TdP apar și pot duce la moarte subită.

Există eterogenitate genetică pentru DCM autozomal dominant, cu mai mult de 15 loci mapați pentru DCM pur și cinci loci pentru CDDC. În cazul DCM pur, 10 gene au fost identificate până în prezent, inclusiv trei de către grupul nostru (δ-sarcoglican, a-actinină-2, ZASP) și actină, desmină, troponină T, lanț greu de p-miozină, titin, metavinculină, proteina C care leagă miozină, a-tropomiozină, proteina LIM musculară (MLP), proteina LIM musculară (MLP), și foscolana p-sarcombană (p-miozină). 27-1).2,37-39

Majoritatea genelor identificate până în prezent codifică proteine fie citoscheletice, fie sarcomice. În cazul proteinelor citoscheletice (desmin, δ-sarcoglican, metavinculină, MLP),

se consideră că defectele de transmitere a forţei au ca rezultat fenotipul DCM, în timp ce defectele de generare a forţei s-au speculat că cauzează DCM indus de proteina sarcomerică.27

Actina cardiacă este o proteină sarcomică care este un membru al filamentului subţire sarcomeric care interacţionează cu tropomiozina şi complexul de troponină. După cum sa menţionat anterior, actina joacă un rol semnificativ în legarea sarcomerului de sarcolemă prin legarea sa la capătul N-terminal al distrofinei, iar mutaţiile în actină, care au dus la DCM, aşa cum este descris de Olson şi colab., par a fi direct implicate în legarea distrofinei. În plus, actina interacţionează în sarcomer cu TnT şi p-MHc, alte două gene rezultând fie DCM, fie HCM, în funcţie de poziţia mutaţiei.41 În cazul TnT şi p-MHC, anomaliile de generare a forţei au fost speculate ca mecanism responsabil.

Desminul este o proteină citoscheletică care formează filamente intermediare specifice muşchiului.10 Această subunitate de 53 kDa specifică muşchilor din filamentele intermediare clasa III formează conexiuni între membranele nucleare şi plasmatice ale muşchiului cardiac, scheletic şi neted. Desminul se găseşte la liniile Z şi discurile intercalate ale muşchilor şi rolul său în muşchi

funcţia pare să implice ataşarea sau stabilizarea sarcomerului. Mutaţiile acestei gene par să cauzeze anomalii ale transmisiei de forţă şi semnal similare cu cea care se crede că apare în cazul mutaţiilor actinei.42

O altă genă care provoacă DCM, 8-sarcoglican, este un membru al subcomplexului de sarcoglican al DAPC.37 Această genă codifică o proteină implicată în stabilizarea sarcolemei miocitelor şi în transducţia semnalului. Mutaţiile identificate în cazuri familiale şi sporadice au dus la reducerea proteinei din miocard. În absenţa 8-sarcoglicanilor, sarcoglicanii rămaşi (8, (5, y, 2) nu se pot asambla în mod corespunzător în reticulul endoplasmatic.43 Modelele de şoarece cu deficienţă de 8-sarcoglicani demonstrează cardiomiopatie dilatată, hipertrofică, fragilitate sarcolemală şi tulburări care duc la vascularizaţie, musculatura netedă spas-vasculară4, spam coronar44. Alte mutaţii umane ale 8-sarcoglicanului provoacă o formă de distrofie musculară autosomal recesivă a centurii membrelor (LGMD2F), care este rareori asociată cu boli de inimă.

Gena finală care codifică proteina citoscheletică, metavinculina, codifică vinculina şi metavinculina sa variantă de îmbinare. Vinculina este exprimată omniprezent, iar metavinculina este coexprimată cu vinculina în inimă, scheletice şi muşchi netezi, acest complex proteic fiind localizat în costamerii subsarcolemali în inimă, unde sunt localizaţi în costamerii subsarcolemali din inimă, unde interacţionează cu a-actinină, talin şi y-actina pentru a forma o reţea de microfilamentos şi reţeaua sarcolemală. În plus, aceste proteine sunt prezente în joncţiunile aderente ale discurilor intercalate şi participă la adeziunea celulă-celulă. S-a demonstrat că mutaţiile în metavinculină perturbă discurile intercalate şi modifică reticulare filamentului de actină.45-40.

Mutaţiile sarcomerului pot produce cardiomiopatie hipertrofică sau cardiomiopatie dilatativă. În acest ultim caz, se crede că anomaliile în generarea sau transmiterea forţei contribuie la dezvoltarea acestui fenotip.41 În plus faţă de mutaţiile în actina proteinei filamentului subţire, s-a dovedit că mutaţiile din lanţul greu 5-miozină care codifică proteina din filament gros provoacă DCM cu moarte subită asociată la cel puţin un copil, iar DCM la copii mai mari şi adulţi perturbă această genă. interacţiunea actină-miozină şi generarea forţei sau modifică mişcarea încrucişată în timpul contracţiei. S-a speculat că mutaţiile în troponina T cardiacă, o proteină cu filament subţire, perturbă legarea troponinei C sensibile la calciu.47 Au fost identificate, de asemenea, mutaţii ale fosfolambanului, care susţin şi mai mult manipularea calciului ca un mecanism potenţial important în dezvoltarea DCM.48-49 Interesant, Haghihi şi colab. au identificat insuficienţa cardiacă homozigotă şi heterozigotă, în timp ce mutaţiile cardiopatice heterozigote şi heterozigote cauzează. a avut hipertrofie cardiacă.49 Se crede că mutaţia recesivă a troponinei I afectează interacţiunea cu troponina T, în timp ce mutaţiile a-tropomiozinei au fost de asemenea identificate şi s-au prezis că vor modifica încărcătura de suprafaţă a proteinei, ducând la interacţiunea afectată cu actina.50

O zonă recentă de interes pentru evaluarea la nivel molecular este discul Z.51 Knoll şi colab. au identificat mutaţii în proteina LIM musculară (MLP) şi au demonstrat că acest lucru duce la defecte în interacţiunea cu telethonina.52 Folosind modele de şoarece, au demonstrat, de asemenea, că MLP acţionează ca un senzor de întindere şi că MLP mutant provoacă defecte în această activitate. Mai recent, au fost descrise mutaţii în MLP în familii şi cazuri sporadice şi, în plus, au fost identificate anomalii în sistemul tubulilor T şi arhitectura discului Z prin microscopie electronică, care se corelează cu histopatologia observată la şoarecii MLP-knockout53. Filamentele de actină de reticulare şi împărtăşesc un domeniu comun de legare a actinei cu distrofina, au fost identificate, de asemenea, în DCM familial, care întrerupe legarea acestuia la MLP.3 Vatta şi colab. au identificat mutaţii în proteina PDZ-motiv ZASP, omologul uman al genei cypher de şoarece, care atunci când mutaţiile multiple au fost identificate în această familie DCM55 au fost identificate la mutaţii multiple în banda Z. şi cazuri sporadice de DCM şi cu necompactare VS. Această proteină, care interacţionează cu a-actinina-2, perturbă citoscheletul de actină atunci când este mutată. O altă genă, titina, care codifică titina gigantică din proteina sarcomică citoscheletică, care contribuie la menţinerea organizării sarcomerului şi a elasticităţii miofibrilare, interacţionează cu aceste proteine în zona de tranziţie disc Z/banda I.50 Mutaţii au fost identificate şi în DCM familial.57

După cum se vede în DCM autozomal dominant pur, heterogenitate genetică există şi pentru CDDC. Până în prezent, genele CDDC au fost mapate la cromozomii 1p1-1q1, 2q14-21, 3p25-22 şi 0q23. Singura genă identificată până acum a fost raportată a fi lamina A/C de pe cromozomul 1q21, care codifică o proteină a filamentului intermediar al anvelopei nucleare.58,59.

Lamin A/C

Laminele sunt localizate în lamina nucleară de pe partea nucleoplasmatică a membranei nucleare interioare, iar laminele A şi C sunt exprimate în inimă şi muşchi scheletici. distrofia

musculară autosomal dominantă a centurii membrelor (LGMD1B), care este, de asemenea, asociată cu boala sistemului de conducere.03 Au fost identificate multiple mutaţii la pacienţii cu DCM şi boală a sistemului de conducere care, în unele cazuri, aveau CK uşor crescut. Acest defect genic pare a fi relativ comun la pacienţii cu CDDC. Se determină mecanismul (mecanismele) responsabil(e) de dezvoltarea DCM şi a anomaliilor sistemului de conducere şi a miopatiei scheletice.04 Înţelegerea poate fi ajutată prin înţelegerea modului în care alte gene care codifică proteine care interacţionează duc la boli, cum ar fi timopoietina.05

Muşchiul este muşchi: genele cardiomiopatiei şi miopatiei scheletice se suprapun

Interesant este că aproape toate genele identificate pentru DCM moştenit sunt, de asemenea, cunoscute că provoacă miopatie scheletică la oameni şi/sau modele de şoarece. În cazul distrofinei, mutaţiile provoacă distrofia musculară Duchenne şi Becker, în timp ce mutaţiile 8-sarcoglicane provoacă distrofia musculară a centurii membrelor (LGMD2F). S-a demonstrat că lamina A/C provoacă distrofie musculară Emery-Dreifuss autosomal dominantă (EDMD) şi LGMD1B, în timp ce mutaţiile actinei sunt asociate cu miopatia nemalină. Desmin, G4.5, a-distrobrevin, Cypher/ ZASP, MLP, a-actinină-2, titin, mutaţiile 5-sarcoglicanului au, de asemenea, miopatie scheletică asociată, ceea ce sugerează că funcţia cardiacă şi cea a muşchilor scheletici este interdependentă şi că, posibil, oboseala muşchilor scheletici observată la pacienţii cu DCM nu poate fi asociată numai cu boala cardiacă şi fără ICC din cauza bolii musculare primare şi fără ICC. disfuncţie. De asemenea, sugerează că funcţia acestor muşchi are o „cale comună finală" şi că atât cardiologii, cât şi neurologii ar trebui să ia în considerare evaluarea ambelor seturi de muşchi.

Un sprijin suplimentar pentru acest concept vine din studiile modelelor animale. Mutaţiile în 8-sarcoglican la hamsteri duc la cardiomiopatie, în timp ce mutaţiile în toate genele subcomplexului sarcoglican la şoareci provoacă boli ale muşchilor scheletici şi cardiaci. Mutaţiile altor gene DAPC şi distrofină în modelele murine demonstrează, de asemenea, în mod constant anomalii ale funcţiei musculare scheletice şi cardiace. Arber şi colab. au produs, de asemenea, un şoarece cu deficit de proteină LIM musculară (MLP), o proteină structurală care leagă citoscheletul de actină de aparatul contractil.53 Şoarecii rezultaţi dezvoltă DCM sever, CHF şi perturbarea arhitecturii citoscheletice a miocitelor cardiace. Mutaţii murine în titin, cypher, a-distrobrevin, desmin,

**424 şi altele demonstrează boli cardiace şi ale muşchilor scheletici. În cele din urmă, Badorff şi colab. au arătat că DCM care se dezvoltă după miocardita virală are un mecanism similar cu formele moştenite.00 Folosind infecţia cu virusul coxsackie B3 (CVB3) a şoarecilor, autorii au arătat că genomul CVB3 codifică o protează (proteaza enterovirală 2A), care influenţează regiunea a treia CH 2A7. de distrofină, rezultând anomalii de transmisie a forţei şi DCM. În plus, Xiong şi colab. au arătat că distrofina anormală creşte susceptibilitatea la infecţia virală şi miocardita rezultată.07 Interesant, o mutaţie similară a distrofinei, care afectează prima regiune balama a distrofinei la pacienţii cu XLCM, a fost raportată anterior de către laboratorul nostru, demonstrând un mecanism consistent de dezvoltare a DCM, anomalii ale scheletului**

**şi sarcină sarcină. În plus, am arătat că distrofina N-terminală este redusă sau absentă în inimile pacienţilor cu toate formele de DCM (ischemic, dobândit, genetic, idiopatic) şi că reducerea stresului mecanic prin utilizarea dispozitivelor de asistenţă ventriculară stângă (LVAD) are ca rezultat remodelarea inversă a distrofinei şi a inimii în sine.08**

CARDIOMIOPATIE HIPERTROFĂ

Cardiomiopatia hipertrofică (HCM) se caracterizează prin hipertrofie ventriculară care afectează predominant ventriculul stâng. Cel mai frecvent, fenotipul clinic include hipertrofia septală asimetrică şi funcţia sistolică hipercontractilă în faţa disfuncţiei diastolice. Această inimă care apare „înţepenită" dezvoltă ocazional atrii dilatate din cauza fiziologiei restrictive. La unii pacienţi, ventriculul stâng are hipertrofie concentrică. Obstrucţia tractului de ieşire a ventriculului stâng (LVOTO) şi aritmiile sunt constatări variabile. În timp ce insuficienţa cardiacă datorată disfuncţiei diastolice sau unei forme „arse" în care se dezvoltă disfuncţia sistolice, cea mai cunoscută caracteristică clinică a HCM este înclinaţia sa pentru moarte subită cardiacă.

Genetica HCM este cel mai frecvent asociată cu moştenirea autosomal dominantă şi se poate descoperi că aproximativ 70% dintre subiecţi au mutaţii în genele care codifică sarcomere. Acest lucru este tratat în detaliu în Capitolul 25. Alte forme de moştenire, cum ar fi X-linked, mitocondrial sau autosomal recesiv sunt, de asemenea, observate, cel mai frecvent în copilărie, iar cauzele diferă de forma clasică a bolii sarcomice. Unele dintre aceste alte forme de hipertrofie VS „nepotrivită" sunt descrise mai târziu.

Forme infiltrative ale cardiomiopatiei hipertrofice

O varietate de tulburări care au hipertrofie aparentă a VS şi caracteristici ale cardiomiopatiei hipertrofice apar din cauza tulburărilor infiltrative. Forma clasică de boală infiltrativă din această categorie este boala Pompe, o afecţiune care se prezintă de obicei în primele săptămâni de viaţă.09 Mai recent, alte forme de boală infiltrativă au fost identificate cu boală cu debut mai târziu, cum ar fi boala Fabry, boala Danon şi hipertrofia VS datorată mutaţiilor proteinei kinazei activate de AMP (AMP-K) codificate împreună cu aceşti disorori PRKAG7. cauzate de anomalii mitocondriale şi sindroame de dismorfism genetic, cum ar fi sindromul Noonan şi sindromul LEOPARD, sunt cauzate de anomalii care nu afectează în primul rând sarcomerul.93 Terapia este similară cu forma sarcomerică a bolii, cu excepţia cazului în care apare disfuncţia sistolică. În acest caz, trebuie instituită terapia insuficienţei cardiace.

Boala Pompe (Boala de depozitare a glicogenului de tip II)

Deficienţa genetică a acidului a-1,4 glucozidazei, o enzimă implicată în descompunerea glicogenului în glucoză, are ca rezultat un spectru clinic larg variind de la debutul infantil rapid fatal al bolii de stocare a glicogenului de tip II (GSD) până la o miopatie cu debut lent progresiv la adult. Forma cu debut infantil (boala Pompe) se manifestă de obicei în primele 5 luni de viaţă, iar pacienţii mor de obicei înainte de al doilea an.09 Această eroare

înnăscută rară a metabolismului glicogenului apare la mai puţin de 1 la 100.000 de naşteri. Are loc acumularea masivă de glicogen, ducând la constatări clinice de limbă mărită, hepatomegalie izbitoare, hipotonie cu scăderea reflexelor tendinoase profunde şi cardiomiopatie (de obicei HCM) cu insuficienţă cardiacă congestivă. Acumularea de glicogen poate fi observată histologic în muşchii scheletici, ficat şi inimă. Copiii cedează de obicei în primii 2 ani de viaţă. Diagnosticul poate fi prezis din electrocardiograma patognomonică (ECG).19 Boala are moştenire autosomal recesivă; gena care codifică enzima lizozomală a fost iniţial mapată la cromozomul 17 la subbanda 17q23-q25.74

Variaţia alelică la locusul a-glucozidazei acide este presupusă a fi cel mai important factor în diversitatea GSD de tip II.75 S-a demonstrat că diferite combinaţii de genotipuri mutante homoalelice şi heteroalelice stau la baza acestei eterogenităţi clinice. Zhong şi colab. au identificat o mutaţie missense într-o alelă a unui pacient cu boala Pompe.70 Această substituţie de perechi de baze a dus la o pierdere a situsurilor endonucleazei de restricţie, ceea ce le-a permis să demonstreze deficienţa de expresie a ARNm de la a doua alelă folosind ARN amplificat prin reacţia în lanţ a polimerazei (PCR). Aceasta a fost prima dovada a mutatiilor missens cu o singura pereche de baze la pacientii cu aceasta boala. Pe lângă analiza moleculară, diagnosticul poate fi pus biochimic prin analiza a-glucozidazei din limfocitele sanguine sau fibroblastele pielii. Diagnosticul prenatal este posibil prin amniocenteză sau prelevarea de vilozităţi coriale prin analiza a-glucozidazei. Terapia enzimatică este acum posibilă şi pare să inverseze fenotipul cardiac.77

Boala Fabry

O tulburare recesivă legată de X cu expresie uşoară observată ocazional la femelele purtătoare, această entitate este cauzată de deficienţa enzimei a-galactozidazei (a-Gal) şi se găseşte la 1 din 40.000 de persoane. Adulţii tineri pot fi predispuşi la insuficienţă renală şi infarcte miocardice. Boala Fabry are de obicei debutul în adolescenţă şi se manifestă de obicei prin senzaţii de durere arsură la mâini şi picioare.78 Aceste senzaţii tind să fie asociate cu febră, inimă, frig şi efort. Odată cu creşterea în vârstă, angiokeratomul multiplu devine vizibil, în special în jurul ombilicului şi al organelor genitale. Opacităţile corneene sunt adesea observate. Insuficienţa renală progresivă se dezvoltă odată cu vârsta. Manifestările SNC includ convulsii şi dureri de cap şi hemiplegie asociate cu un risc crescut de accident vascular cerebral. Manifestările cardiace primare la bărbaţii afectaţi sunt cardiomiopatia hipertrofică şi insuficienţa mitrală, iar diagnosticul depinde de ecocardiografie.79 Miocardul VS şi valva mitrală tind să fie zone de cel mai mare depozit de material lipidic. La electrocardiogramă, intervalul PR este de obicei scurt. Depunerea de sfingolipide în arterele coronare duce la ischemie şi infarct miocardic.80

Gena care provoacă boala a fost localizată iniţial pe braţul lung al cromozomului X în regiunea Xq22, iar cADN-ul de lungime completă a fost izolat şi secvenţiat, demonstrând un ADNc de 1393 bp cu o regiune netradusă de 00 nucleotide 5' şi care codifică o peptidă precursoare a separinului genacidului 4281. exoni; au fost descrise mutaţii şi corelaţii fenotipice.82

Nakao şi colab. au studiat 1003 bărbaţi prin ecocardiografie şi au demonstrat LVH semnificativă la 230 de subiecţi (14%), dintre care 7 (3%) prezentau deficienţă de a-Gal.83 Aceşti pacienţi aveau LVH concentrică. Mai recent, Sachdev şi colab. au identificat cinci pacienţi cu HCM diagnosticaţi după vârsta de 40 de ani şi unul cu HCM cu debut mai devreme (sub 40 de ani), toţi cu activitate a-Gal scăzută.84 La cinci dintre cei şase pacienţi, hipertrofia a fost concentrică, în timp ce unul a avut hipertrofie asimetrică. Într-una

caz, s-a observat obstrucţia tractului de evacuare VS. Tahicardia ventriculară nesusţinută a apărut la doi pacienţi şi un alt pacient a avut iniţial bloc AV de 2 grade şi apoi fibrilaţie atrială. Prin urmare, se pare că aceste anomalii ale activităţii a-Gal duc la unele cazuri de HCM sau LVH „inexplicabilă". Terapia de substituţie enzimatică poate avea un rol în tratamentul bolii Fabry, rezultatele optime fiind observate la instituirea terapiei înainte de evidenţierea fibrozei miocardice.85

Boala Danon

Boala Danon este o afecţiune dominantă legată de X caracterizată prin vacuole intracitoplasmatice care conţin material autofagic şi glicogen în celulele musculare cardiace şi scheletice, cardiomiopatie şi miopatie scheletică, cu sau fără defect de conducere, sindrom Wolff-Parkinson-White sau retard mental.86 proteina 2 membranară asociată lizozomal (LAMP2) iar biopsia demonstrează vacuolizare (Figura 27-4).87 Expresia fenotipică clinică a bolii Danon este variabilă. Charron şi colab. au analizat 50 de cazuri de HCM pentru mutaţii LAMP2 şi au identificat mutaţii la doi pacienţi cu HCM şi miopatie scheletică.88 Ambii aceşti indivizi s-au prezentat în timpul adolescenţei şi alţi indivizi mai tineri afectaţi din familie au fost, de asemenea, identificaţi ca având vârsta de 7 ani. Sindromul Wolff-Parkinson-White şi complexele QRS de înaltă tensiune pe electrocardiogramă au fost notabile împreună cu niveluri plasmatice ridicate ale creatinkinazei. În plus, au apărut dilatarea tardivă şi disfuncţia VS cu simptome de insuficienţă cardiacă. Aritmiile atriale şi ventriculare şi boala de conducere au fost notabile, împreună cu decesul la vârsta de 20 de ani. Anormalitatea acuităţii vizuale a fost, de asemenea, frecventă din cauza atrofiei oculare coriocapilare. Această boală pare să fie subrecunoscută şi poate juca un rol semnificativ în insuficienţa cardiacă pediatrică.

Protein kinaza activată de AMP (AMP-K)

Protein kinaza activată de AMP (AMP-K), codificată de subunitatea reglatoare y-2 a genei PRKAG2 de pe cromozomul 7q31, este o enzimă care modulează absorbţia de glucoză şi glicoliza.89 Mutaţiile dominante ale acestei gene au fost identificate pentru prima dată de Gollob şi colab. Preexcitaţie Wolff-Parkinson-White (WPW) şi bloc atrioventricular.90-91 Locusul genetic de pe cromozomul 7q3 a fost descris pentru prima dată de MacRae şi colab. în 1995 în familiile cu HCM şi WPW şi a fost considerat a fi diferit din punct de vedere clinic faţă de pacienţii cu alte forme de HCM adult.101. compromiterea producerii şi utilizării energiei, dar Arad şi colab. au furnizat dovezi că această tulburare este o formă de boală de stocare a glicogenului.73 Patologia cardiacă a fost diferită de alte forme de HCM, fără a fi observate dezordine a miocitelor şi miofibrilare, ci în schimb formarea pronunţată de

vacuole, care au fost umplute cu granule asociate glicogenului. Miocitele au fost mărite şi fibroza interstiţială a fost minimă. Folosind un sistem de drojdie în care o enzimă similară este funcţională, Arad şi colab. au introdus aceleaşi mutaţii găsite la pacienţi şi au arătat că activitatea enzimatică este persistentă (adică nu se opreşte), ducând la acumularea de glicogen. Autorii au confirmat aceste descoperiri prin dezvoltarea unui model murin care imită tulburarea umană.92

FORME DE CARDIOMIOPATIE HIPERTROFĂ DEPENDENTE DE ENERGIE

Cardiomiopatii mitocondriale

Genomul mitocondrial uman este o moleculă mică, circulară de ADN, care este moştenită matern.93 ADN-ul mitocondrial (mtDNA) codifică 13 din cele 69 de proteine necesare pentru metabolismul oxidativ, 22 de ARN de transfer (ARNt) şi 2 ARN-uri ribozomal (ARNr) necesare pentru traducerea lor (Figura 27-5). Deoarece ADNmt are o redundanţă mult mai mică decât genomul nuclear (în care se primeşte informaţii esenţial identice de la ambii părinţi), iar ARNt-urile şi ARNr-urile sunt prezente în mai multe copii, genomul mitocondrial este o ţintă excelentă pentru mutaţiile care dă naştere bolii umane.94 Mitocondriile se bucură de o relaţie simbiotică cu celula. Aceste organite subcelulare sunt dependente de mecanismele nucleocitoplasmatice pentru majoritatea componentelor structurale, dar contribuie cu peptide vitale care sunt esenţiale pentru respiraţia celulară. Mitocondriile conţin o membrană exterioară permeabilă şi o membrană interioară extrem de restrictivă care protejează micromediul chimic al compartimentului matricei. Există mecanisme adaptive pentru trecerea moleculelor mari şi mici prin membrana interioară. Translocazele transportă acizi monocarboxilici, aminoacizi, conjugaţi de acilcarnitină, ioni mici şi alţi metaboliţi în şi în afara matricei mitocondriale. Energia este necesară pentru importul de proteine în mitocondrii, deoarece proteinele mitocondriale sintetizate de gena nucleară sunt molecule precursoare care necesită clivaj presecvenţă. Cele 13 gene ADNmt

sunt localizate în lanţul respirator (Figura 27-6) şi includ şapte subunităţi complexe I (ND1, 2, 3, 4L, 4, 5 şi 6); o subunitate complex III (citocromul b); trei subunităţi complexe IV (COI, II, III); şi două subunităţi complexe V (ATPaza 6 şi 8).95 Trebuie să existe coordonare între genomii nucleari şi mitocondriali pentru a permite asamblarea holoenzimelor complexe. Fiecare celulă conţine numeroase mitocondrii şi fiecare mitocondrie conţine mai multe copii ale ADNmt. Acest material genetic derivă exclusiv din gametul feminin şi orice mutaţie trebuie transmisă de la părintele feminin la toţi descendenţii, masculi şi femele. Segregarea replicativă a copiilor mtADN mutant în interiorul celulei determină dacă acest dezavantaj biologic este exprimat. În majoritatea tulburărilor mitocondriale, pacienţii poartă un amestec de mitocondrii mutante şi normale, o afecţiune cunoscută sub numele de heteroplasmie, cu proporţii variind de la ţesut la ţesut şi de la individ la individ în cadrul unui pedigree într-un mod corelat cu severitatea fenotipului.94

Bolile mitocondriale produc adesea tulburări ale creierului şi ale funcţiei musculare, probabil pentru că aceste două organe sunt atât de active metabolic şi, prin urmare, cererea metabolică este mare în timpul creşterii şi dezvoltării.96 Boala cardiacă este cel mai

frecvent întâlnită cu defecte ale lanţului respirator.97 Fibrele roşii zdrenţuite sunt prezente în probele de biopsie musculară aproape invariabil atunci când defectele moleculare sunt implicate în defectele moleculare. genetica producerii de ATP. Se crede că diversele sindroame clinice asociate cu diferite complexe ale lanţului respirator rezultă din implicarea subunităţilor nespecifice de ţesut (generalizate) în alte cazuri şi din activitatea enzimatică reziduală în ţesuturile afectate.99 Bolile cardiace asociate cu defecte mitocondriale includ atât cardiomiopatia hipertrofică, cât şi cardiomiopatia dilatată şi, prin urmare, nu a existat nicio non-compacţiune LV83. avansat pentru a explica cauza acestor anomalii cardiace fenotipice diferite. Este posibil, totuşi, ca forma dilatată să apară după un răspuns hipertrofic iniţial (adică este o formă dilatată „arsă" a HCM).

Sindromul Kearns-Sayre

Această miopatie mitocondrială este caracterizată prin ptoză, oftalmoplegie externă cronică progresivă, pigmentare anormală a retinei, defecte de conducere cardiacă şi DCM. Channer şi colab. au raportat un caz de insuficienţă cardiacă congestivă progresivă cu dezvoltare rapidă şi DCM care necesită transplant la un pacient cu sindrom Kearns-Sayre.100 Aproximativ 20% dintre pacienţii cu sindrom Kearns-Sayre au implicare cardiacă şi majoritatea au de obicei defecte de conducere care cauzează bloc cardiac progresiv. Aceşti pacienţi au în general deleţii mari, eterogene, în cromozomul mitocondrial. Poulton şi colab. au arătat ştergeri ale liniei germinale ale mtDNA într-o familie cu sindrom Kearns-Sayre folosind reacţia în lanţ a polimerazei (PCR) pentru a se amplifica pe deleţii, cu primeri flancând aceste deleţii. Probands, totuşi, aveau mai mult ADN şters, corelând cu simptomatologie mai severă. Au fost descrise şi alte mutaţii.102

Sindromul MERRF

Acest sindrom este caracterizat de epilepsie mioclonică cu fibre musculare roşii zdrenţuite (MERRF) şi este cauzat de o singură substituţie de nucleotide în ARNt LYS care aparent interferează cu traducerea mitocondrială.103 Shoffner şi colab. au arătat o mutaţie de tranziţie A la G ca cauza bolii asociată cu defecte ale complexelor I şi IV. cu debutul bolii care include cardiomiopatie. Alte rapoarte subliniază diferite mutaţii cauzatoare de boli.105

TULBURĂRI DE SUPRUNERE

Necompacţie ventriculară stângă

Această tulburare a fost considerată anterior a fi o boală rară şi a fost identificată sub o varietate de denumiri, inclusiv miocard spongios, miocard fetal şi necompactarea miocardului VS. recesuri intertrabeculare (Figura 27-7).

LANTUL DE TRANSPORT ELECTRONI MITOCONDRIAL

Partea citosolică

1 N-1

FrsSs';

FrpSs

ND1

ND2

ND3

ND4L

ND4

ND5

ND6

II

(Succinateubichinona reductază)

III

(Ubichinonecitocrom c oxidoreductaza)

IV

(Citocrom reductază)

V

(ATP sintetaza protonică)

eu

(NADH-Ubichinona oxidoreductaza)

□ ADN mitocondrial codificat

FMN

br

**FIGURA 27-6 Lanț de transport de electroni. Mașina de producere a ATP mitocondrial. Lanțul de transport de electroni este format din 5 complexe critice. Funcția perturbată a oricărui complex duce la nepotrivirea producției de energie-utilizare.**

Partea matricei

Miocardul prezintă de obicei trabeculații și rec intertrabecular profund Figura 27-8

iar constatările ecocardiografice includ trabeculații și recesuri intertrabeculare profunde (Figura 27-9) și sugestia Doppler color a sângelui care traversează recesurile (Figura 27-10). Această cardiomiopatie este oarecum dificil de diagnosticat, cu excepția cazului în care medicul are un nivel ridicat de suspiciune în timpul evaluării ecocardiografice. De fapt, la o revizuire atentă a ecocardiogramelor și a altor date clinice, se pare că necompactarea VS este relativ frecventă la copii și este observată și la adulți.107-108 În cea mai recentă clasificare a cardiomiopatiei American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC), LVNC a fost pentru prima dată recunoscută ca o formă formală de cardiopatie clasificată.

Apar două forme de necompactare VS: (1) necompactare izolată și (2) necompactare asociată cu boli cardiace congenitale, cum ar fi defecte de sept (defect de sept ventricular și/sau atrial), stenoză pulmonară și sindromul hipoplazic al inimii stângi, printre altele.

Caracteristici clinice

Necompactarea ventriculară stângă se prezintă cel mai frecvent în copilărie cu semne şi simptome de insuficienţă cardiacă, dar unii pacienţi sunt identificaţi în timpul copilăriei, adolescenţei sau maturităţii. Pignatelli et al au raportat recent constatările pe 36 de copii identificaţi pe o perioadă de 5 ani, vârsta medie la prezentare fiind de 90 de zile (interval de la 1 zi la 17 ani).108 În acest studiu, 40% dintre copii au avut debit cardiac scăzut sau insuficienţă cardiacă congestivă şi doar un copil (3%) a avut sincopă. Cel mai frecvent simptom de prezentare, altul decât insuficienţa cardiacă, a fost anomaliile electrocardiografice sau radiografice asimptomatice, 42% fiind asimptomatice. În plus, 14% dintre copii aveau caracteristici dismorfice asociate, în timp ce 19% dintre copiii afectaţi aveau rude de gradul I cu cardiomiopatie. Copiii cu trăsături dismorfe au fost diagnosticaţi cu sindrom DiGeorge la un copil şi un copil a avut hiperplazie suprarenală congenitală.

Genetica

Când necompactarea VS este moştenită, aceasta poate fi transmisă ca o trăsătură legată de X, mitocondrială, autozomal recesiv sau autosomal dominant.112 În aproximativ 20% până la 30% din cazuri, a fost identificată moştenirea familială. Forma legată de X este de obicei asociată cu necompactarea izolată şi cu o mutaţie a genei G4.5 (tafazzin) localizată pe cromozomul Xq28.110 Această genă a fost identificată şi la pacienţii cu sindrom Barth.

În cazurile moştenite autosomal dominante, mutaţiile în proteina din linia Z care codifică ZASP, localizată pe cromozomul 10q22, au fost identificate în necompactarea izolată, în timp ce

mutaţii ale genei care codifică a-distrobrevin, o proteină citoscheletică localizată pe cromozom, au fost identificate la pacienţii cu necompactare asociată cu boli cardiace congenitale.55,110 Până în prezent, nu au fost identificate gene pentru noncompacţia autosomal recesiv-moştenită, în timp ce mutaţii ale ADN-ului mitocondrial au fost observate la pacienţii cu noncompacţie.

Terapie şi rezultat

Terapia specifică depinde de constatările clinice şi ecocardiografice. La pacientii cu disfunctie sistolica si insuficienta cardiaca este adecvata terapia anticongestiva identica cu cea utilizata la pacientii cu cardiomiopatie dilatativa. În special, sunt utili inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), cum ar fi captopril şi enalapril, şi agenţi de blocare p-adrenergici, cum ar fi metoprolol sau carvedilol. De asemenea, pot fi necesare diuretice. Cu toate acestea, la acei pacienţi care prezintă constatări mai în concordanţă cu o cardiomiopatie hipertrofică sau

un fenotip fiziologic de disfuncţie diastolică, terapia p-blocante în monoterapie cu propranolol sau atenolol este mai potrivită. La pacienţii cu oricare dintre aceste forme de necompactare cu disfuncţie mitocondrială sau metabolică asociată, unii cercetători adaugă

un „cocktail de vitamine” la terapia cardiacă cu coenzima Q10, carnitină, riboflavină şi tiamină utilizate în mod obişnuit singure sau în combinaţie.

La pacienţii cu boală cardiacă congenitală asociată, abordările terapeutice adecvate pot include terapia farmacologică simplă cu diuretice pentru supraîncărcare de volum asociată cu şunturi stânga-dreapta, terapie farmacologică mai complexă pentru pacienţii cu fiziologie restrictivă şi hipertensiune pulmonară sau terapie invazivă cu intervenţie de cateter sau reparaţii chirurgicale, în funcţie de leziuni. Înţelegerea intima a anomaliilor funcţiei cardiace, evidenţa trombilor (care ar trebui tratată cu anticoagulare) şi a stării metabolice a pacientului trebuie să fie luată în considerare de către cardiolog intervenţional, anestezist cardiac şi chirurg în abordarea acestor pacienţi în mod invaziv. În plus, trebuie identificate tulburările de ritm cardiac şi trebuie luate în considerare terapii precum stimulatoare cardiace, defibrilatoare implantabile şi ablaţii intracardiace.

Rezultatul clinic al pacienţilor cu necompactare a fost raportat a fi slab, cu decesul survenit din cauza insuficienţei cardiace sau a morţii subite, probabil legat de aritmie sau de accident vascular cerebral din cauza embolizării trombilor VS.100-110 Cu toate acestea, Pignatelli şi colab. au demonstrat o rată de supravieţuire la 5 ani de 80%; când s-au adăugat pacienţii transplantaţi, rata de supravieţuire la 5 ani (liber la transplant) a fost de 75%.108

Cardiomiopatie restrictivă

Cardiomiopatia restrictivă (RCM), cea mai rară dintre cardiomiopatii, este o afecţiune diastolică în care atriile sunt dilatate în faţa dimensiunii, grosimii şi funcţiei sistolice ventriculare normale (Figura 27-11). În unele cazuri, hipertrofia ventriculară poate coexista şi, în acest caz, este descrisă în mod obişnuit ca HCM cu fiziologie restrictivă în locul funcţiei RCM (Figura 27-12).113 Moartea subită este frecventă, deşi în unele cazuri apare insuficienţa cardiacă diastolică. RCM poate fi asociat cu miopatia scheletică, boala sistemului de conducere sau poate apărea ca o tulburare izolată. În copilărie, această tulburare are o evoluţie rapidă progresivă, cu moartea subită care apare în decurs de 2 ani de la prezentarea clinică. Aceşti pacienţi cei mai mulţi

au de obicei sincopă fără simptome anterioare. La unii pacienţi, durerea toracică, aritmiile atriale sau ventriculare sau antecedentele familiale de MCR sau moarte subită conduc la diagnostic.

Bazele genetice ale cardiomiopatiei restrictive

Boala, atunci când este moştenită, este cel mai frecvent o trăsătură autosomal dominantă.112 În trecut, formele complexe de MCR au fost studiate şi genele identificate ca cauzatoare. De exemplu, pacienţii cu RCM asociate cu boala sistemului de conducere şi/sau miopatie scheletică au rezultat din mutaţii ale desminului. Mai mult, au fost identificate şi forme infiltrative de boală cauzate de amiloid sau sarcoid. Mai recent, studiile asupra familiilor şi cazurilor sporadice au avut succes în definirea RCM ca urmare a mutaţiilor în genele care codifică sarcomere. Cea mai comună dintre aceste gene pare să fie troponina I,

deşi au fost raportate şi mutaţii în gena lanţului greu al p-miozinei (p-MyHC).113 Sunt necesare mai multe studii pentru a identifica în continuare cauzele RCM şi

pentru a determina mecanismul(ele) care diferenţiază severitatea disfuncţiei diastolice care separă RCM şi HCM ca tulburări clinice.

Cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă

Cardiomiopatia aritmogenă a ventriculului drept (ARVC) se caracterizează prin înlocuirea miocardului VD cu ţesut adipos sau fibrogras care se extinde ocazional până la ventriculul stâng.114 Clinic, boala se manifestă sub formă de tulburări de ritm de origine VD, variind de la ectopie ventriculară inofensivă până la fibrilaţie ventriculară potenţială şi fibrilaţie ventriculară potenţială, cu potenţial fibrilaţie cardiacă. sau moarte subită. De fapt, ARVC reprezintă o cauză semnificativă a morţii subite, în special la sportivii tineri. ARVC prezintă o variabilitate fenotipică largă, cu debutul simptomelor de obicei în a doua până la a patra decadă de viaţă, deşi unii pacienţi sunt prezenti la începutul adolescenţei. La unii pacienţi afectaţi, apare insuficienţă cardiacă. Lipsa criteriilor de diagnostic standardizate a condus la formularea de criterii majore şi minore de către grupul de lucru Societăţii Europene de Cardiologie/Federaţia Internaţională de Cardiologie în 1994. Un set actualizat de criterii de diagnosticare „Task Force" pentru ARVC este în prezent în curs de elaborare. Din păcate, limitările persistă în identificarea bolii datorită parţial constelaţiei de anomalii structurale şi funcţionale şi dependenţei de modalităţi multiple de diagnostic care au sensibilitate şi/sau specificitate potenţial scăzute.114 Constatările ecocardiografice includ de obicei dilatarea VD, anevrisme focale şi anomalii de mişcare a peretelui. Electrocardiogramele (ECG) pot evidenţia inversiuni ale undei T în derivaţiile precordiale drepte, contracţii ventriculare premature, tahicardie ventriculară cu model de ramură stângă sau unde e care corespund potenţialelor tardive observate pe electrocardiograma cu medie de semnal (SAECG).115. ţesut şi grăsime (Figura 27-13). Un studiu recent realizat de Asimaki şi colab. sugerează că o sensibilitate şi o specificitate ridicate pentru diagnostic pot fi posibile cu analiza imunohistochimică.116 Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă (CMR) a oferit un alt test adjuvant în ultimii ani, dar are şi ele limitări similare.117 Genetica moleculară oferă probabil cea mai mare promisiune pentru viitoarele incursiuni în strategiile de diagnosticare îmbunătăţite şi în ghidarea strategiilor de tratament genetice. pentru a defini „calea comună finală" subiacentă implicată în dezvoltarea tulburării clinice.

***Genetica clinică a cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene Prevalenţa exactă a bolii este necunoscută; cu toate acestea, studii limitate sugerează că există aproximativ 6 din 10.000 de indivizi afectaţi în populaţia generală, cu rate semnificativ mai mari observate în regiuni geografice precum nord-estul Italiei. Aproximativ 30% din ARVC sunt familiale, cel mai adesea prezentând moştenire autosomal dominantă. Formele autosomal recesive mai puţin frecvente, boala Naxos şi sindromul Carvajal, au fost asociate cu keratodermia palmoplantară şi părul lânos. La mulţi indivizi afectaţi, în***

***special cei cu sindrom Carval, apare o formă primară de VS a bolii. ARVC prezintă penetranță incompletă cu expresie fenotipică variabilă.***

Bazele genetice ale cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene

Ca și în cazul celorlalte forme de cardiomiopatie și tulburări de aritmie, genele responsabile de ARVC codifică proteine ale unei „căi finale comune", în acest caz joncțiuni celulă-celulă.118 Până în prezent, au fost identificate opt gene pentru ARVC moștenit autozomal dominant și două gene pentru ARVC autozomal recesiv. În toate cazurile până în prezent, gena cauzală codifică o proteină desmozomală sau o proteină care interacționează cu și modulează

sau modifică funcția unei proteine desmozomale. Genele responsabile pentru forma dominantă de ARVC includ desmoplakin (DSP), plakophillin-2 (PKP2), desmoglein-2 (DSG2), desmocollin-2 (DSC2), plakoglobin (JUP), transformarea factorului de creștere p-3 (TGFP3) și, cel mai recent, proteina transmembranară 43 (TMEM43). Receptorul de rianodină (RyR2) a fost, de asemenea, raportat, dar au fost ridicate îndoieli cu privire la autenticitatea sa ca genă care cauzează ARVC. Gerull și colab. au sugerat că mutațiile PKP2 sunt cea mai frecventă cauză a acestei forme de boală, responsabilă pentru aproximativ 25% din toate cazurile (Tabelul 27-2). Cu toate acestea, am constatat că un procent mare de subiecți și familii cu mutații ARVC și PKP2 au penetranță redusă și, de fapt, boala este cauzată fie de a doua mutații în PKP2 (heterozigozitate compusă), fie de mutații ale unei a doua gene care codifică desmozom (heterozigoză digenică).

În cazul formelor autosomale recesive ale ARVC, boala Naxos este cauzată de mutații homozigote în JUP, în timp ce sindromul Carvajal apare din cauza mutațiilor homozigote în DSP.119

Modele animale de cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă

Modelele animale au demonstrat că discurile intercalate ale cardiomiocitelor sunt „despărțite" și, în multe cazuri, are loc pierderea totală a desmozomilor discului intercalat. În plus, în cazul mutanților DSP, infiltrarea lipidelor pare să fie cauzată de perturbarea căii de semnalizare wnt. Până în prezent, au fost raportate modele animale pentru desmoplakină, RyR2 și plakofilin-2 (PKP2).

**Modele murine mutante de receptori de Ryanodine. Pe baza raportului original al lui Tiso și colab. care subliniază mutațiile RyR2 (situat pe cromozomul 1q42-q43) la subiecții raportați a avea ARVC de tip 2 (ARVC2), au fost inițiate studii de modelare pe animale. Șoarecii C57Black/6 (C57BL/6) utilizând o strategie knock-in de Kannankeril și colab.121 Această mutație, despre care s-a demonstrat anterior că se cosegrega cu ARVD la oameni, conducând la VT polimorfă indusă de efort și ARVD ușoară caracteristică histologic a formei de boală ARVD2, a demonstrat odată ce transmiterea liniei germinale a fost studiată și analiza clinică a căii germinale a crescut prin utilizarea acestor metode. Analiza histologică a inimii de la șoareci mutanți (RyR2R176Q/+) și de tip sălbatic (WT) nu a evidențiat nicio dovadă de**

**anomalii structurale sau infiltrare fibrograsă. Imagistica neinvazivă a demonstrat o disfuncţie sistolică uşoară, iar evaluarea electrocardiografică nu a identificat nicio disfuncţie spontană.**

CH 27

aritmii la animalele telemetrizate. Cu toate acestea, studiile electrofiziologice intracardiace care utilizează stimularea programată au provocat diferenţe de inductibilitate a VT la şoarecii mutanţi faţă de animalele WT. Protocolul de stimulare agresivă a indus mai multe episoade scurte de VT <0,5 secunde în lungime în ambele grupuri. Cu toate acestea, folosind perfuzia cu izoproterenol, autorii au demonstrat un număr crescut şi durata episoadelor de TV la şoarecii mutanţi. În plus, ectopia ventriculară spontană a fost indusă la animalele mutante, dar nu şi la şoarecii WT. Acest model a fost neconcludent în ceea ce priveşte fenotipul, dar a părut mai consistent cu un fenotip CPVT decât cel al unei forme clasice de ARVC.

**Plakophilin-2 Mutant Murine Models. Placofilinele sunt proteine din familia de proteine armadillo care funcţionează în dezvoltarea embrionară şi la adult. Proteinele familiei armadillo sunt caracterizate prin domenii compuse din un număr variabil de repetări ale motivului braţului, cu o lungime de 42 de aminoacizi, iar această familie include p-catenina, plakoglobină (y-catenina) şi placofiline. Proteinele repetate ale braţului se leagă de capătul citoplasmatic al glicoproteinelor din familia cadherinei a moleculelor de adeziune celulară, formând astfel plăci de care sunt legate mănunchiuri de filamente citoscheletice. Subfamilia de plakofiline a proteinelor repetate de braţ include patru membri (PKP1-4), componente juxtamembranoase ale plăcilor de desmozomi care se asociază strâns cu alte proteine de braţ, cadherine şi desmoplakin şi participă la ancorarea filamentului intermediar. În plus, plakofilinele se translocă în nucleu.**

Grossmann şi colab. au creat o mutaţie nulă a genei plakofilinei-2 (PKP2) prin recombinare omoloagă în celulele stem embrionare, prin care a fost creată o oprire timpurie a translaţiei PKP2 după exonul 1 (43 de aminoacizi). Dezvoltarea normală a avut loc până în ziua embrionară 10.75 (E10.75), moment în care s-a observat acumularea de sânge în cavităţile pericardice şi peritoneale. La E11.5, numărul de embrioni viabili a scăzut semnificativ. În plus, s-au observat trabeculaţii reduse în ventriculi şi subţierea peretelui atrial. Microscopia confocală a demonstrat lipsa colocalizării normale a desmoplakinului la joncţiuni şi discurile intercalate, în schimb fiind dispersată peste citoplasmă, în cea mai mare parte la distanţă de discurile intercalate. În plus, PKP2 a fost absent şi desmogleina-2, o altă proteină cadherină desmozomală, nu a putut fi localizată la niveluri semnificative în aceste inimi mutante. Microscopia electronică a confirmat aceste constatări şi anomalii ale organizării citoscheletice. În ultimul caz, au fost observate reţele de filamente intermediare care apar ca vârtejuri extinse de filamente dezordonate în jurul agregatelor dense de desmoplakin. Prin urmare, aceste constatări au fost în concordanţă cu conceptul că anomaliile PKP2 conduc la

anomalii cardiace cu o formă neobișnuită de cardiomiopatie datorată destabilizarii desmozomale. Aceste descoperiri susțin mutațiile umane în PKP2 despre care se crede că provoacă ARVC.

**Modele murine mutante de plakoglobină joncțională. Placoglobina joncțională (JUP), cunoscută şi sub numele de Gamma-catenin, a fost primul membru al familiei de proteine armadillo descoperit. Este un component al plăcii citoplasmatice a desmozomilor şi a altor joncțiuni aderente celulare şi este implicat în ancorarea filamentelor citoscheletice la cadherine specifice şi constă din 13 repetări ale braţelor flancate de secvenţe unice N-terminale şi C-terminale. JUP se asociază cu proteinele cadherinei desmozomale desmogleina 1-3 şi desmocolina 1-3 pentru a forma plăci, care conţin şi desmoplakină şi PKP2.**

Folosind recombinarea omoloagă în care mutația în joncțiunea dintre exonii 3 şi 4 ai genei plakoglobinei a fost proiectată în celule stem embrionare şi injectată în şoareci C57Black/6 (C57BL/6), Ruiz şi colab. au generat şoareci JUP nuli. de embriogeneză (E12-E16), în timp ce mutanții heterozigoți (JUP+/-) şi animalele WT s-au născut cu o dezvoltare normală. Evaluarea embrionilor homozigoți între zilele E10-E16 de gestație a demonstrat o întârziere uşoară a creşterii la E12 şi scăderea aportului de sânge, în special a ficatului şi a placentei. Cavitatea pericardică a fost umflată şi plină de sânge, iar inimile acestor embrioni au fost rupte frecvent în interiorul pereților ventriculari. Frecvența cardiacă a fost crescută la aceşti mutanți şi contracția ventriculară a fost redusă la embrionii E11.5, în concordanță cu disfuncția sistolice. Microscopia cu imunofluorescență a arătat o expresie extinsă a JUP la E10,5 la animalele WT, dar expresia a fost absentă la mutanții homozigoți. Morfologia discurilor intercalate a fost, de asemenea, puternic modificată. S-a descoperit că desmoplakinul se colocaliza în multe locuri cu p-catenina, dar desmogleina a fost absentă în aceste joncțiuni. Prin urmare, animalelor mutante homozigote le lipsesc desmozomii, care sunt înlocuiți cu aderenți extinse, joncțiuni care conțin proteine desmozomale, cum ar fi desmoplakin, dar care au stabilitate arhitecturală şi funcție afectată. Interesant este că pielea acestor animale nu a fost afectată.

Descoperirile din acest model animal susțin conceptul că JUP mutant are ca rezultat o formă de cardiomiopatie. La om, mutațiile homozigote în JUP, localizate pe cromozomul uman 17q21, au ca rezultat tulburarea cardiocutanată numită boala Naxos în care ARVC este o componentă majoră.124 Deşi modelul animal descris aici nu este o recreare perfectă a condiției umane, serveşte ca o dovadă a conceptului.

**Desmoplakin Mutant Murine Models. Desmoplakina (DSP), localizată pe cromozomul 6p24, a fost inițial identificată ca gena mutantă care provoacă sindromul Carvajal autosomal recesiv. Ulterior s-a demonstrat că provoacă ARVC8 autozomal dominant şi este o componentă majoră a desmozomilor, joncțiuni intercelulare complexe asamblate prin interacțiuni cooperante între mai multe proteine.125 Majoritatea pacienților cu DSP au forma clasică de ARVC, deşi un număr substanțial de indivizi afectați au boala VS asociată.**

Folosind sistemul Cre-LoxP, la şoareci a fost creată o ştergere a exonului 2 cu restricţie cardiacă în DSP. Aceste animale au fost modificate prin încrucişarea şoarecilor în care al doilea exon al genei desmoplakinei murine (Dsp) este flancat de secvenţa LoxP (şoareci DP floxaţi; tulpină 129/SvJ) cu şoareci care exprimă recombinaza Cre sub controlul promotorului a-MHC (şoareci a-MHC-Cre străina FVB/N). Şoarecii mutanţi homozigoţi (DP-/-) au avut o rată mare de letalitate embrionară. Aceste

embrionii de şoarece mutanţi homozigoţi au prezentat oprirea creşterii în stadiul embrionar E10-E12, au apărut palizi, nu aveau globule roşii circulante în organele lor şi au fost întârziaţi în creştere. Evaluarea histopatologică a evidenţiat inimi slab formate, fără specificaţii ale camerei şi miocite cardiace neorganizate. În plus, celulele roşii din sânge au fost localizate în sacul pericardic în loc să fie în camerele cardiace. Mai mult, a fost detectat şi un număr în exces de celule asemănătoare adipocitelor, dispersate între miocite şi localizate în zonele adiacente. În comparaţie, fenotipul lor cardiac a fost normal în embrionii DP+/+ şi DP+/-, cu şi fără transgena a-MHC-Cre. Acei şoareci DP-/- care supravieţuiau perioadei embrionare (aproximativ 5% din aşternut) au murit de obicei în primele 2 săptămâni postnatal. Pe de altă parte, şoarecii DP+/- s-au născut cu o dezvoltare normală, dar au avut o penetrare a inimii dependentă de vârstă, inclusiv o incidenţă de 20% a SCD până la 6 luni de viaţă. Analiza patologică brută atât a animalelor DP+/- cât şi DP-/- a demonstrat camere cardiace foarte marite şi greutatea inimii crescută, cu un raport crescut greutate inimă-corp fiind cel mai mare la mutanţii homozigoţi şi cel mai scăzut la animalele WT. Atât ventriculul drept, cât şi ventriculul stâng au fost măriţi în mod egal şi această mărire a avut loc la aproximativ aceeaşi vârstă. Constatările anatomice brute au fost susţinute în continuare de măsurători ecocardiografice, care au evidenţiat pereţii ventriculari subţiri, dimensiunile diastolice şi telesistolice crescute ale VS şi funcţia sistolică deprimată cu fracţia de ejecţie redusă. În plus, evaluarea electrocardiografică de repaus iniţială a identificat ectopie ventriculară spontană, inclusiv contracţii ventriculare premature, cuple ventriculare şi curse scurte de VT la mutanţii heterozigoţi, dar fără aritmii ventriculare la şoarecii WT. Examenul histologic a evidenţiat miocite prost organizate cu suprafeţe mari de fibroză neregulată; la animalele DP-/-, fibroza a fost observată în până la 30% până la 40% din miocard. Acumularea în exces de picături de grăsime a fost notabilă atât la şoarecii mutanţi DP-/- şi DP+/- folosind colorarea roşu ulei O, şi a fost observată predominant la locul fibrozei.

Pe lângă aceste anomalii patologice, autorii au arătat că placoglobina joncţională, un membru al familiei de proteine repetate armadillo care joacă un rol în reglarea expresiei genelor, interacţionează şi concurează cu p-catenina, efectorul semnalizării Wnt canonice, având un efect negativ asupra acestei căi. Ei au reuşit să arate că plakoglobina a fost translocată în nucleu la şoarecii cu deficit de DP cu restricţie cardiacă şi că nivelurile de expresie ale ţintelor genelor ale căii canonice Wnt/p-cateninei (c-myc şi ciclina D1) au fost reduse. Expresia genelor adipogene a fost crescută, la fel ca şi celulele TUNEL-pozitive, dar în absenţa unei scări ADN în concordanţă cu niveluri scăzute de apoptoză.

Un alt model animal de desmoplakin mutant a fost descris recent de grupul nostru. Acest model, un şoarece transgenic cu supraexpresie restrictivă cardiacă a unui mutant C-terminal DSP (R2834H), a demonstrat dovezi histologice ale creşterii apoptozei cardiomiocitelor, fibrozei cardiace şi acumulării de lipide neutre (Figura 27-14). Ecocardiografia şi imagistica CMR au evidenţiat mărirea ventriculară şi disfuncţia cardiacă a ambilor ventriculi (vezi Figura 27-14), care a fost confirmată la necropsie. Grosimea peretelui RV a fost de asemenea redusă. Şoarecii mutanţi au prezentat, de asemenea, întreruperea interacţiunii DSP-desmin la discurile intercalate şi anomalii ultrastructurale marcate ale discurilor intercalate. Discurile intercalate au fost de formă neregulată, cu goluri marcat lărgite între sarcomerii de ancorare adiacenţi, afectând atât joncţiunile aderente, cât şi desosomii. În plus, au fost notabile modificări ale altor componente desmozomale şi joncţionale, inclusiv creşterea expresiei şi redistribuirii JUP, PKP2 şi p-cateninei şi modificări ale componentelor joncţiunii gap, inclusiv redistribuirea conexinei 43.

Mecanisme ale cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene

ARVC este o boală a disfuncţiei desmozomale, aşa cum este demonstrat de genetica umană şi modelele animale. Pe lângă disfuncţia proteinelor desmozomale cheie (Figura 27-15) şi întreruperea interacţiunilor proteină-proteină a proteinelor desmozomale, forţele mecanice de stres completează prezentarea fenotipică cu perturbarea discurilor intercalate, ducând la dilatarea şi disfuncţia ventriculilor. Apar aritmii şi se crede că moartea subită rezultă din tahiaritmii ventriculare. Funcţia căii de semnalizare, în special calea wnt, pare să joace, de asemenea, un rol cheie.

CONCLUZII ŞI DIRECŢII VITORIALE

Insuficienţa cardiacă, atunci când este cauzată de cardiomiopatii, pare să apară din cauza întreruperii „căilor finale comune" şi a tulburărilor fiziologice care rezultă. Aceste perturbări se pot datora unor cauze pur genetice, cum ar fi mutaţiile

într-o singură genă care are ca rezultat o proteină disfuncţională, ceea ce duce la un efect domino al anomaliilor de interacţiune a proteinelor din aval şi în cele din urmă la un fenotip. În alte situaţii, mutaţiile multiple în aceeaşi genă (heterozigoză compusă) sau în gene diferite (heterozigoză digenică) pot duce la un fenotip care poate fi clasic, mai sever sau chiar suprapus cu alte forme de boală. În unele cazuri, diferite căi care se intersectează pot deveni perturbate, rezultând fenotipuri complexe. În plus, cauzele dobândite pot juca un rol, provocând perturbarea acestor căi funcţionale. De exemplu, cardiomiopatia dilatată rezultă din perturbarea „căii finale comune" care leagă sarcomerul şi sarcolema, iar mutaţiile din genele afectate sunt responsabile pentru disfuncţia cardiacă şi a muşchilor scheletici. Mecanismele bolii, care includ întreruperea legăturii din cauza anomaliilor de interacţiune proteină-proteină care apar din proteinele disfuncţionale şi interacţiunea altor factori, cum ar fi stresul mecanic şi întinderea, sunt elucidate în detaliu odată cu dezvoltarea modelelor animale ale bolii umane. Multe dintre genele identificate sunt acum disponibile clinic în laboratoarele contra cost. Terapiile noi au rezultat din înţelegerea îmbunătăţită a

acestui fenotip clinic, așa cum sa menționat anterior. În mod similar, baza genetică și înțelegerea mecanicistă a HCM ca o tulburare a funcției sarcomerice au avut loc în ultimele 2 decenii și testele genetice sunt disponibile clinic. Dezvoltarea de noi terapii țintite a fost oarecum lentă, dar este de așteptat să se dezvolte în viitorul apropiat. În cazul LVNC, „noul copil din bloc", înțelegerea genetică este în fazele incipiente. Viitorul îngrijirii cardiomiopatiei este pe cale să se schimbe în următorul deceniu datorită acestor noi dezvoltări și a științei în creștere a terapiei cu celule stem. Deoarece copiii au stări de boală „pure", neîngrădite de comorbidități, visul de „vindecare" a bolilor musculare (cardiacă, mușchi scheletic) va fi probabil realizat mai pe deplin în această populație. Trebuie să ne îndreptăm spre acest scop.

REFERINȚE


Jessup, M., & Brozena, SC (2007). Ghid pentru managementul insuficienței cardiace: diferențe în perspectivele ghidului. Cardiol Clin, 25, 497-506.

Towbin, JA și Bowles, NE (2002). Inima slăbită. Nature, 415, 227-233.

Morita, H., Seidman, J., & Seidman, CE (2005). Cauze genetice ale insuficienței cardiace umane. J Clin Invest, 115, 518-526.

Maron, BJ, Towbin, JA, Thiene, G., și colab. (2006). Definiții și clasificare contemporane a cardiomiopatiilor: o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii din partea Consiliului pentru cardiologie clinică, insuficiență cardiacă și comitetul de transplant; calitatea îngrijirii și rezultatele cercetării și genomica funcțională și grupurile de lucru interdisciplinare de biologie translațională; și consiliul pentru epidemiologie și prevenire. Tiraj, 113, 1807-1816.

Schwartz, SM, Duffy, JY, Pearl, JM și colab. (2001). Aspecte celulare și moleculare ale disfuncției miocardice. Crit Care Med, 29, S214-S219.

Gregorio, CC și Antin, PB (2000). Până la inima ansamblului miofibrilelor. Trends Cell Biol, 10, 355-362.

Clark, KA, McElhinny, AS, Beckerle, MC și colab. (2002). Citoarhitectura mușchilor striați: o rețea complicată de formă și funcție. Annu Rev Cell Dev Biol, 18, 637-706.

Vigoreaux, JO (1994). Banda musculară Z: lecții de management al stresului. J Muscle Res Cell Motil, 15, 237-255.

Barth, AI, Nathke, IS și Nelson, WJ (1997). Cadherine, catenine și proteină APC: interacțiunea dintre complexele citoscheletice și căile de semnalizare. Curr Opin Cell Biol, 9, 683-690.

Capetanaki, Y. (2002). Citoscheletul Desmin: un potențial regulator al comportamentului și funcției mitocondriale musculare. Trends Cardiovasc Med, 12, 339-348.

Sharp, WW, Simpson, DG, Borg, TK şi colab. (1997). Forţele mecanice reglează aderenţa focală şi asamblarea costamerelor în miocitele cardiace. Am J Physiol, 273, H546-H556.

Straub, V., Rafael, JA, Chamberlain, JS, et al. (1997). Modelele animale pentru distrofia musculară arată diferite modele de perturbare sarcolemală. J Cell Biol, 139, 375-385.

Furukawa, T., Ono, Y., Tsuchiya, H., et al. (2001). Interacţiunea specifică a subunităţii beta minK a canalului de potasiu cu proteina sarcomică T-cap sugerează un sistem de legătură T-tubuli-miofibrilă. J Mol Biol, 313, 775-784.

Kucera, JP, Rohr, S. şi Rudy, Y. (2002). Localizarea canalelor de sodiu în discuri intercalate modulează conducerea cardiacă. Circ Res, 91, 1176-1182.

Towbin, JA, Lowe, AM, Colan, SD şi colab. (2006). Incidenţa, cauzele şi rezultatele cardiomiopatiei dilatative la copii. JAMA, 296, 1867-1876.

Michels, VV, Moll, PP, Miller, FA, et al. (1992). Frecvenţa cardiomiopatiei dilatate familiale la o serie de pacienţi cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. N Engl J Med, 326, 77-82.

Berko, BA, & Swift, M. (1987). Cardiomiopatie dilatată legată de X. N Engl J Med, 316, 1186-1191.

Towbin, JA, Bowles, KR şi Bowles, NE (1999). Etiologiile cardiomiopatiei şi insuficienţei cardiace. Nat Med, 5, 266-267.

Towbin, JA (1993). Aspecte genetice moleculare ale cardiomiopatiei. Biochem Med Metab Biol, 49, 285-320.

Muntoni, F., Cau, M., Ganau, A., et al. (1993). Scurt raport: ştergerea regiunii promotoare a muşchilor distrofină asociată cu cardiomiopatia dilatată legată de X. N Engl J Med, 329, 921-925.

Cox, GF şi Kunkel, LM (1997). Distrofii şi boli de inimă. Curr Opin Cardiol, 12, 329-343.

Kaprielian, RR, Stevenson, S., Rothery, SM şi colab. (2000). Modele distincte de organizare a distrofinei în sarcolema miocitelor şi tubulii transversali ai miocardului uman normal şi bolnav. Circulation, 101, 2586-2594.

Koenig, M., Hoffman, EP, Bertelson, CJ, et al. (1987). Clonarea completă a cADN-ului distrofiei musculare Duchenne (DMD) şi organizarea genomică preliminară a genei DMD la indivizi normali şi afectaţi. Cell, 50, 509-517.

Petrof, BJ, Shrager, JB, Stedman, HH şi colab. (1993). Distrofina protejează sarcolema de stresurile dezvoltate în timpul contracţiei musculare. Proc Natl Acad Sci USA, 90, 3710-3714.

Ozawa, E., Yoshida, M., Suzuki, A., et al. (1995). Proteinele asociate cu distrofina în distrofia musculară. Hum Mol Genet, 4 (spec nr.), 1711-1716.

Emery, AE (2002). Distrofiile musculare. Lancet, 359, 687-695.

Towbin, JA (1998). Rolul proteinelor citoscheletice în cardiomiopatii. Curr Opin Cell Biol, 10, 131-139.

Bowles, NE, Bowles, KR şi Towbin, JA (2000). Ipoteza „calei comune finale" şi boala cardiovasculară moştenită. Rolul proteinelor citoscheletice în cardiomiopatia dilatativă. Herz, 25, 168-175.

Feng, J., Yan, J., Buzin, CH, et al. (2002). Mutaţiile genei distrofinei sunt asociate cu cardiomiopatie dilatată sporadică. Mol Genet Metab, 77, 119-126.

Feng, J., Yan, JY, Buzin, CH, et al. (2002). Scanarea mutaţiei cuprinzătoare a genei distrofinei la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată nonsindromică legată de X. J Am Coll Cardiol, 40, 1120-1124.

Neustein, HB, Lurie, PR, Dahms, B., şi colab. (1979). O cardiomiopatie recesivă legată de X cu mitocondrii anormale. Pediatrie, 64, 24-29.

Barth, PG, Scholte, HR, Berden, JA, et al. (1983). O boală mitocondrială legată de X care afectează mușchiul cardiac, mușchiul scheletic și leucocitele neutrofile. J Neurol Sci, 62, 327-355.

Schlame, M., Towbin, JA, Heerdt, PM, et al. (2002). Deficitul de tetralinoleoilcardiolipină în sindromul Barth. Ann Neurol, 51, 634-637.

Bione, S., D'Adamo, P., Maestrini, E., et al. (1996). O nouă genă legată de X, G4.5, este responsabilă pentru sindromul Barth. Nat Genet, 12, 385-389.

Bleyl, SB, Mumford, BR, Thompson, V., şi colab. (1997). Neonatală, necompactarea letală a miocardului ventricularului stâng este alelică cu sindromul Barth. Am J Hum Genet, 61, 868-872.

Graber, HL, Unverferth, DV, Baker, PB şi colab. (1986). Evoluţia unei tulburări ereditare de conducere cardiacă şi musculară: un studiu care implică o familie cu şase generaţii afectate. Circulaţie, 74, 21-35.

Tsubata, S., Bowles, KR, Vatta, M., et al. (2000). Mutaţii în gena delta-sarcoglicanului uman în cardiomiopatia dilatată familială şi sporadică. J Clin Invest, 106, 655-662.

Karkkainen, S. şi Peuhkurinen, K. (2007). Genetica cardiomiopatiei dilatate. Ann Med, 39, 91-107.

Towbin, JA şi Bowles, NE (2006). Cardiomiopatie dilatată: o poveste despre proteinele citoscheletice şi nu numai. J Cardiovasc Electrophysiol, 17, 919-926.

Olson, TM, Michels, VV, Thibodeau, SN, et al. (1998). Mutaţii de actină în cardiomiopatia dilatativă, o formă ereditară de insuficienţă cardiacă. Science, 280, 750-752.

Kamisago, M., Sharma, SD, DePalma, SR, et al. (2000). Mutaţii în genele proteinei sarcomere ca cauză a cardiomiopatiei dilatate. N Engl J Med, 343, 1688-1696.

Li, D., Tapscoft, T., Gonzalez, O., et al. (1999). Mutaţia desmin responsabilă pentru cardiomiopatia dilatată idiopatică. Tiraj, 100, 461-464.

Ozawa, E., Mizuno, Y., Hagiwara, Y., et al. (2005). Biologia moleculară şi celulară a complexului sarcoglican. Muscle Nerve, 32, 563-576.

Wheeler, MT, Allikian, MJ, Heydemann, A., şi colab. (2004). Spasmul vascular extrinsec al celulelor musculare netede apare din degenerarea cardiomiocitelor în cardiomiopatia cu deficit de sarcoglican. J Clin Invest, 113, 668-675.

Olson, TM, Illenberger, S., Kishimoto, NY, et al. (2002). Mutaţiile metavinculinei modifică interacţiunea actinei în cardiomiopatia dilatativă. Circulation, 105, 431-437.

Maeda, M., Holder, E., Lowes, B., et al. (1997). Cardiomiopatie dilatată asociată cu deficienţa proteinei citoscheletice metavinculină. Tiraj, 95, 17-20.

Chang, AN şi Potter, JD (2005). Mutaţii ale proteinei sarcomere în cardiomiopatia dilatativă. Heart Fail Rev, 10, 225-235.

Schmitt, JP, Semsarian, C., Arad, M., et al. (2003). Consecinţele supraîncărcării cu presiune asupra cardiomiopatiei hipertrofice induse de mutaţia proteinei sarcomerului. Circulation, 108, 1133-1138.

Haghighi, K., Kolokathis, F., Pater, L., et al. (2003). Nulul fosfolambanului uman duce la cardiomiopatie dilatată letală, dezvăluind o diferenţă critică între şoarece şi om. J Clin Invest, 111, 869-876.

Olson, TM, Kishimoto, NY, Whitby, FG, et al. (2001). Mutaţiile care modifică sarcina de suprafaţă a alfa-tropomiozinei sunt asociate cu cardiomiopatia dilatativă. J Mol Cell Cardiol, 33, 723-732.

Pyle, WG şi Solaro, RJ (2004). La intersecţia semnalizării miocardice: rolul discurilor Z în semnalizarea intracelulară şi funcţia cardiacă. Circ Res, 94, 296-305.

Knoll, R., Hoshijima, M., Hoffman, HM, şi colab. (2002). Maşinile cu senzori mecanici de întindere cardiacă implică un complex de disc Z care este defect într-un subset de cardiomiopatie dilatativă umană. Cell, 111, 943-955.

Arber, S., Hunter, JJ, Ross, J., Jr., şi colab. (1997). Şoarecii cu deficit de MLP prezintă o perturbare a organizării citoarhitecturale cardiace, cardiomiopatie dilatată şi insuficienţă cardiacă. Cell, 88, 393-403.

Zolk, O., Caroni, P., & Bohm, M. (2000). Scăderea expresiei MLP a proteinei din domeniul LIM cardiac în insuficienţa cardiacă cronică umană. Circulation, 101, 2674-2677.

Vatta, M., Mohapatra, B., Jimenez, S., et al. (2003). Mutaţii în Cypher/ZASP la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată şi necompactare ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 42, 2014-2027.

Granzier, HL şi Labeit, S. (2004). Proteina gigantică titina: un jucător major în mecanica miocardică, semnalizare şi boală. Circ Res, 94, 284-295.

Gerull, B., Gramlich, M., Atherton, J., şi colab. (2002). Mutaţiile TTN, care codifică titina filamentului muscular gigant, provoacă cardiomiopatie dilatativă familială. Nat Genet, 30, 201-204.

Fatkin, D., MacRae, C., Sasaki, T., et al. (1999). Mutaţii missens în domeniul tijei al genei lamin A/C ca cauze ale cardiomiopatiei dilatate şi bolii sistemului de conducere. NEngl J Med, 341, 1715-1724.

Brodsky, GL, Muntoni, F., Miocic, S., et al. (2000). Mutaţia genei Lamin A/C asociată cu cardiomiopatie dilatată cu implicare variabilă a muşchilor scheletici. Circulation, 101, 473-476.

Stuurman, N., Heins, S., & Aebi, U. (1998). Lamine nucleare: structura, asamblarea şi interacţiunile lor. J Struct Biol, 122, 42-66.

Bonne, G., Di Barletta, MR, Varnous, S., et al. (1999). Mutaţiile genei care codifică lamina A/C provoacă distrofie musculară Emery-Dreifuss autosomal dominantă. Nat Genet, 21, 285-288.

Raffaele Di Barletta, M., Ricci, E., Galluzzi, G., et al. (2000). Diferite mutaţii ale genei LMNA provoacă distrofie musculară Emery-Dreifuss autozomal dominantă şi autozomal recesivă. Am J Hum Genet, 66, 1407-1412.

Muchir, A., Bonne, G., van der Kooi, AJ, et al. (2000). Identificarea mutaţiilor în gena care codifică laminele A/C în distrofia musculară autozomal dominantă a centurii membrelor cu tulburări de conducere atrioventriculară (LGMD1B). Hum Mol Genet, 9, 1453-1459.

Decostre, V., Ben Yaou, R., & Bonne, G. (2005). Laminopatii care afectează muşchii scheletici şi cardiaci: aspecte clinice şi fiziopatologice. Acta Myol, 24, 104-109.

Taylor, MR, Slavov, D., Gajewski, A., et al. (2005). Mutaţia genei timopoietină (polipeptidă 2 asociată laminei) asociată cu cardiomiopatie dilatativă. Hum Mutat, 26, 566-574.

Badorff, C., Lee, GH, Lamphear, BJ, et al. (1999). Proteaza enterovirală 2A scindează distrofina: dovezi ale perturbării citoscheletice într-o cardiomiopatie dobândită. Nat Med, 5, 320-326.

Xiong, D., Lee, GH, Badorff, C., şi colab. (2002). Deficitul de distrofină creşte semnificativ cardiomiopatia indusă de enterovirus: o predispoziţie genetică la bolile cardiace virale. Nat Med, 8, 872-877.

Vatta, M., Stetson, SJ, Jimenez, S., şi colab. (2004). Normalizarea moleculară a distrofinei în ventriculul stâng şi drept defectuos al pacienţilor trataţi cu dispozitive de asistenţă ventriculară de tip flux pulsatil sau continuu. J Am Coll Cardiol, 43, 811-817.

Winchester, B., Bali, D., Bodamer, OA, et al. (2008). Metode pentru un diagnostic de laborator prompt şi de încredere al bolii Pompe: raport de la o reuniune internaţională de consens. Mol Genet Metab, 93, 275-281.

Cable, WJ, Kolodny, EH şi Adams, RD (1982). Boala Fabry: afectarea funcţiei autonome. Neurologie, 32, 498-502.

Sugie, K., Yamamoto, A., Murayama, K., et al. (2002). Caracteristicile clinicopatologice ale bolii Danon confirmate genetic. Neurologie, 58, 1773-1778.

Yang, Z., McMahon, CJ, Smith, LR, şi colab. (2005). Boala Danon ca o cauză subrecunoscută a cardiomiopatiei hipertrofice la copii. Circulaţie, 112, 1612-1617.

Arad, M., Benson, DW, Perez-Atayde, AR, et al. (2002). Mutaţiile AMP kinazei active în mod constitutiv provoacă boala de stocare a glicogenului, mimând cardiomiopatia hipertrofică. J Clin Invest, 109, 357-362.

D'Ancona, GG, Wurm, J., & Croce, CM (1979). Genetica glicogenozei de tip II: atribuirea genei umane pentru alfa-glucozidaza acidă la cromozomul 17. Proc Natl Acad Sci USA, 76, 4526-4529.

Beratis, NG, LaBadie, GU, & Hirschhorn, K. (1983). Heterogenitatea genetică în deficitul de alfa-glucozidază acidă. Am J Hum Genet, 35, 21-33.

Zhong, N., Martiniuk, F., Tzall, S., şi colab. (1991). Identificarea unei mutaţii missense într-o alela a unui pacient cu boala Pompe şi utilizarea digestiei endonucleazei a ARN-ului amplificat cu PCR pentru a demonstra lipsa exprimării ARNm de la a doua alela. Am J Hum Genet, 49, 635-645.

Kishnani, PS, Steiner, RD, Bali, D., et al. (2006). Ghid de diagnostic şi management al bolii Pompe. Genet Med, 8, 267-288.

Masson, C., Cisse, I., Simon, V., et al. (2004). Boala Fabry: o revizuire. Coloana vertebrală a osului articular, 71, 381-383.

Colucci, WS, Lorell, BH, Schoen, FJ şi colab. (1982). Cardiomiopatie obstructivă hipertrofică datorată bolii Fabry. N Engl J Med, 307, 926-928.

Broadbent, JC, Edwards, WD, Gordon, H., şi colab. (1981). Cardiomiopatie Fabry la femeie confirmată prin biopsie endomiocardică. Mayo Clin Proc, 56, 623-628.

Bishop, TR, Frelin, LP şi Boyer, SH (1986). Secvenţa de nucleotide a ADNc al acidului delta-aminolevulinic dehidratat al ficatului de şobolan. Nucleic Acids Res, 14, 10115.

Eng, CM, Niehaus, DJ, Enriquez, AL, et al. (1994). Boala Fabry: douăzeci şi trei de mutaţii, inclusiv modificări ale CpG de sens şi antisens şi identificarea unui punct fierbinte de deleţie în gena alfa-galactozidazei A. Hum Mol Genet, 3, 1795-1799.

Nakao, S., Takenaka, T., Maeda, M., şi colab. (1995). O variantă atipică a bolii Fabry la bărbaţii cu hipertrofie ventriculară stângă. N Engl J Med, 333, 288-293.

Sachdev, B., Takenaka, T., Teraguchi, H., et al. (2002). Prevalenţa bolii Andersen-Fabry la pacienţii de sex masculin cu cardiomiopatie hipertrofică cu debut tardiv. Circulation, 105, 1407-1411.

Weidemann, F., Niemann, M., Breunig, F., şi colab. (2009). Efectele pe termen lung ale terapiei de substituţie enzimatică asupra cardiomiopatiei Fabry: dovezi pentru un rezultat mai bun cu un tratament precoce. Circulation, 119, 524-529.

Danon, MJ, Oh, SJ, DiMauro, S., şi colab. (1981). Boala de stocare a glicogenului lizozomal cu maltază acidă normală. Neurologie, 31, 51-57.

Nishino, I., Fu, J., Tanji, K., et al. (2000). Deficitul primar de LAMP-2 cauzează cardiomiopatie vacuolară şi miopatie legată de X (boala Danon). Nature, 406, 906-910.

Charron, P., Villard, E., Sebillon, P., et al. (2004). Boala Danon ca cauză a cardiomiopatiei hipertrofice: un studiu sistematic. Inima, 90, 842-846.

Cheung, AT, Wang, J., Ree, D., şi colab. (2000). Factorul de necroză tumorală-alfa induce rezistenţa hepatică la insulină la şobolanii obezi Zucker (fa/fa) prin interacţiunea tirozin fosfatazei legate de antigenul leucocitar cu kinaza de adeziune focală. Diabet, 49, 810-819.

Gollob, MH, Green, MS, Tang, AS, şi colab. (2001). Identificarea unei gene responsabile de sindromul familial Wolff-Parkinson-White. N Engl J Med, 344, 1823-1831.

Blair, E., Redwood, C., Ashrafian, H., et al. (2001). Mutaţiile din subunitatea gamma (2) a protein kinazei activate de AMP provoacă cardiomiopatie hipertrofică familială: dovezi pentru rolul central al compromisului energetic în patogeneza bolii. Hum Mol Genet, 10, 1215-1220.

Arad, M., Moskowitz, IP, Patel, VV, et al. (2003). Şoarecii transgenici care supraexprimă mutantul PRKAG2 definesc cauza sindromului Wolff-Parkinson-White în cardiomiopatia de stocare a glicogenului. Circulation, 107, 2850-2856.

Attardi, G. (1986). Elucidarea genomului mitocondrial uman: o perspectivă istorică. BioEssays, 5, 34-39.

Clarke, A. (1990). Genomul mitocondrial: defecte, boală şi evoluţie. J Med Genet, 27, 451-456.

Anderson, S., Bankier, AT, Barrell, BG, et al. (1981). Secvenţa şi organizarea genomului mitocondrial uman. Nature, 290, 457-465.

Petty, RK, Harding, AE şi Morgan-Hughes, JA (1986). Caracteristicile clinice ale miopatiei mitocondriale. Brain, 109 (pt 5), 915-938.

Vogel, H. (2001). Miopatiile mitocondriale şi rolul patologului în era moleculară. JNeuropathol Exp Neurol, 60, 217-227.

Wallace, DC, Zheng, XX, Lott, MT şi colab. (1988). Encefalomiopatia mitocondrială familială (MERRF): caracterizarea genetică, fiziopatologică şi biochimică a unei boli ADN mitocondrial. Cell, 55, 601-610.

Capaldi, RA, Halphen, DG, Zhang, YZ, et al. (1988). Complexitatea şi specificitatea tisulară a lanţului respirator mitocondrial. J Bioenerg Biomembr, 20, 291-311.

Channer, KS, Channer, JL, Campbell, MJ şi colab. (1988). Cardiomiopatie în sindromul Kearns-Sayre. Br Heart J, 59, 486-490.

Poulton, J., Deadman, ME, Ramacharan, S., et al. (1991). Deleţii ale liniei germinale ale ADNmt în miopatia mitocondrială. Am J Hum Genet, 48, 649-653.

Moraes, CT, Schon, EA, DiMauro, S., şi colab. (1989). Heteroplasmia genomilor mitocondriali în culturi clonale de la pacienţi cu sindrom Kearns-Sayre. Biochem Biophys Res Commun, 160, 765-771.

Suomalainen, A., Kollmann, P., Octave, JN, et al. (1993). Cuantificarea ADN-ului mitocondrial care poartă mutaţia punctuală tARN(8344Lys) în epilepsia mioclonală şi boala cu fibre roşii zdrenţuite. Eur J Hum Genet, 1, 88-95.

Shoffner, JM, Lott, MT, Lezza, AM şi colab. (1990). Epilepsia mioclonică şi boala fibrelor roşii zdrenţuite (MERRF) sunt asociate cu o mutaţie a ARNt (Lys) ADN mitocondrial. Cell, 61, 931-937.

Fukuhara, N. (1995). Caracteristicile clinicopatologice ale MERRF. Nervul muscular, 3, S90-S94.

Chin, TK, Perloff, JK, Williams, RG şi colab. (1990). Necompactarea izolată a miocardului ventricularului stâng. Un studiu pe opt cazuri. Circulation, 82, 507-513.

Stollberger, C. şi Finsterer, J. (2004). Hipertrabeculare/necompactare ventriculară stângă. J Am Soc Echocardiogr, 17, 91-100.

Pignatelli, RH, McMahon, CJ, Dreyer, WJ şi colab. (2003). Caracterizarea clinică a necompacţiei ventriculare stângi la copii: o formă relativ comună de cardiomiopatie. Circulation, 108, 2672-2678.

Stollberger, C., Finsterer, J. şi Blazek, G. (2002). Hipertrabecularea/necompacţia ventriculului stâng şi asocierea cu anomalii cardiace suplimentare şi tulburări neuromusculare. Am J Cardiol, 90, 899-902.

Ichida, F., Hamamichi, Y., Miyawaki, T., et al. (1999). Caracteristicile clinice ale necompacţiei izolate a miocardului ventricular: curs clinic pe termen lung, proprietăţi hemodinamice şi fond genetic. J Am Coll Cardiol, 34, 233-240.

Scaglia, F., Towbin, JA, Craigen, WJ, şi colab. (2004). Spectrul clinic, morbiditatea şi mortalitatea la 113 copii şi adolescenţi cu boală mitocondrială. Pediatrie, 114, 925-931.

Hershberger, RE, Lindenfeld, J., Mestroni, L., et al. (2009). Evaluarea genetică a cardiomiopatiei - un ghid de practică al Societăţii de insuficienţă cardiacă din America. J Card Fail, 15, 83-97.

Mogensen, J., & Arbustini, E. (2009). Cardiomiopatie restrictivă. Curr Opin Cardiol, 24, 214-220.

Marcus, FI, Zareba, W., Calkins, H., et al. (2009). Prezentare clinică şi evaluare diagnostică a cardiomiopatiei/displaziei ventriculare drepte aritmogene: rezultate din studiul multidisciplinar nord-american. Ritmul inimii, 6, 984-992.

Steriotis, AK, Bauce, B., Daliento, L., et al. (2009). Model electrocardiografic în cardiomiopatia ventriculară dreaptă aritmogenă. Am J Cardiol, 103, 1302-1308.

Asimaki, A., Tandri, H., Huang, H., şi colab. (2009). Un nou test de diagnostic pentru cardiomiopatia ventriculară dreaptă aritmogenă. N Engl J Med, 360, 1075-1084.

Casolo, G., Di Cesare, E., Molinari, G., et al. (2004). Studiul diagnostic al cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene prin rezonanţă magnetică cardiovasculară (CMR). Declaraţie de consens. Radiol Med, 108, 39-55.

Saffiz, JE (2009). Cardiomiopatie aritmogenă şi anomalii ale cuplării celulă la celulă. Ritmul cardiac, 6, S62-S65.

Uzumcu, A., Norgett, EE, Dindar, A., et al. (2006). Pierderea desmoplakinei izoforme I cauzează cardiomiopatie cu debut precoce şi insuficienţă cardiacă într-un sindrom asemănător Naxos. J Med Genet, 43, e5.

Tiso, N., Salamon, M., Bagattin, A., et al. (2002). Legarea canalului de calciu RyR2 la proteina sa de intrare FKBP12.6 este afectată în mod opus de mutaţiile ARVD2 şi VTSIP. Biochem Biophys Res Commun, 299, 594-598.

Kannankeril, PJ, Mitchell, BM, Goonasekera, SA, et al. (2006). Şoarecii cu mutaţia receptorului cardiac de rianodină R176Q prezintă tahicardie ventriculară indusă de catecolamine şi cardiomiopatie. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 12179-12184.

Grossmann, KS, Grund, C., Huelsken, J., şi colab. (2004). Necesarul de plakofiline 2 pentru morfogeneza inimii şi formarea joncţiunii cardiace. J Cell Biol, 167, 149-160.

Ruiz, P., Brinkmann, V., Ledermann, B., şi colab. (1996). Mutaţia ţintită a placoglobinei la şoareci dezvăluie funcţiile esenţiale ale desmozomilor din inima embrionară. J Cell Biol, 135, 215-225.

Whittock, NV, Eady, RA şi McGrath, JA (2000). Organizarea genomică şi amplificarea genei plakoglobinei umane (JUP). Exp Dermatol, 9, 323-326.

Kaplan, SR, Gard, JJ, Carvajal-Huerta, L., et al. (2004). Patologia structurală şi moleculară a inimii în sindromul Carvajal. Cardiovasc Pathol, 13, 26-32.

## CAPITOLUL 28

Hipertensiunea arterială, dacă este definită pur şi simplu de criteriile JNC (Comitetul Naţional Comun) ca o tensiune arterială sistemică (TA) mai mare de 140/90 mm Hg, este prezentă la cel puţin o treime din populaţia SUA. Nouăzeci şi unu la sută din cazurile de insuficienţă cardiacă sunt precedate de hipertensiune arterială atunci când un nivel al TA de 140/90 mm Hg este utilizat ca unic criteriu de diagnostic. Hipertensiunea arterială este, astfel, cel mai important factor de risc modificabil pentru insuficienţa cardiacă.1-2-3 Cu toate acestea, acum este evident că TA optimă a adulţilor peste 40 de ani este mai mică de 115/75 mm Hg şi, în plus, creşterea riscului cardiovascular creşte cu mult peste acest număr. prin urmare, BP este cel mai bine înţeleasă ca un biomarker al hipertensiunii arteriale ca boală. De fapt, o definiţie a hipertensiunii arteriale independentă de pragurile TA a fost propusă de un Writing Group al Societăţii Americane de Hipertensiune.5 Pe parcursul acestei revizuiri, dacă nu se specifică altfel, termenul de hipertensiune va fi folosit pentru a se referi la starea de boală, mai degrabă decât ca o simplă creştere a TA mai mare de 140/90 mm Hg.

*Hipertensiunea arterială este o boală a sistemului cardiovascular care se manifestă în primul rând ca o creştere a tensiunii arteriale sistemice şi poate fi asociată cu dezvoltarea bolii miocardice (adică, cardiomiopatie). Există numeroase cauze ale creşterii tensiunii arteriale care implică factori genetici şi de mediu. Insuficienţa cardiacă nu este o boală, ci mai degrabă un sindrom clinic care se manifestă târziu în cursul unei cardiomiopatii. Cardiomiopatia hipertensivă este un proces fiziopatologic care poate duce la dezvoltarea insuficienţei cardiace. Importanţa insuficienţei cardiace ca complicaţie a hipertensiunii arteriale se vede la vizualizarea istoriei naturale netratate.6*

Prezenţa unei tensiuni arteriale în repaus mai mare de 140/90 mm Hg a fost definită ca hipertensiune în raportul JNC VI.7 Cu toate acestea, a devenit din ce în ce mai evident că TA susţinută care depăşeşte nivelul optim pentru un individ afectează organele ţintă, inclusiv

inima. Pragul de abatere de la TA optimă nu a fost încă identificat, dar anomalii cardiovasculare, inclusiv creşterea masei ventriculare stângi şi capacitate vasodilatatoare redusă, au fost demonstrate la descendenţii normotensivi ai subiecţilor cu hipertensiune arterială, cu anomalii mai proeminente la cei cu doi părinţi hipertensivi8. forma sa cea mai simplă rezultă din volumul de muncă crescut al inimii, o adevărată cardiomiopatie hiperergopatică.9

Hipertensiunea arterială există rareori pentru un timp prelungit fără asociere cu alţi factori care modifică răspunsul miocardului. Aceşti factori includ genotipul, sexul şi dimensiunea corpului şi afecţiuni comorbide, cum ar fi boala coronariană, diabetul zaharat, obezitatea, consumul excesiv de alcool, activarea factorului neuroumoral [sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), sistemul nervos simpatic (SNS)] şi mulţi alţii. Hipertensiunea arterială devine astfel un factor important în producerea unei cardiomiopatii pluricauzale (cardiomiopatie rezultată din mai multe cauze) şi insuficienţă cardiacă rezultată; de fapt, cea mai mare parte a insuficienţei cardiace este rezultatul cardiomiopatiei pluricauzale. Prin urmare, numai hipertensiunea arterială poate produce cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă, dar poate interacţiona şi cu alţi factori importanţi în creşterea riscului de a dezvolta boli şi disfuncţii miocardice.

EPIDEMIOLOGIE

O mare parte din ceea ce se ştie cu privire la epidemiologia hipertensiunii arteriale şi a insuficienţei cardiace provine din studiul Framingham (vezi capitolul 22). Încă din 1972, hipertensiunea arterială (>140/90 mm Hg) a fost identificată ca fiind cea mai frecventă cauză.

funcţia ventriculară determinată prin ecocardiografie.14 Insuficienţa cardiacă diastolică a fost constatată la 51% dintre pacienţi iar hipertensiunea arterială a fost cauza de bază la 54% dintre aceşti subiecţi. Pacienţii de culoare neagră cu TA crescută prezintă un risc crescut de apariţie a insuficienţei cardiace (vezi capitolul 49). Într-un studiu pe 301 pacienţi de culoare neagră cu insuficienţă cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială sistemică a fost cauza cea mai frecventă şi a fost cauza principală în 61%.15

Unele comorbidităţi comune care contribuie, împreună cu hipertensiunea arterială, la dezvoltarea cardiomiopatiei pluricauzale şi a insuficienţei cardiace sunt ateroscleroza coronariană, diabetul zaharat şi consumul de alcool. Printre subiecţii hipertensivi din studiul Framingham, infarctul miocardic, diabetul, hipertrofia ventriculară stângă şi boala valvulară cardiacă au fost în continuare predictive pentru un risc crescut de insuficienţă cardiacă atât la bărbaţi, cât şi la femei10. duce la cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă peste ceea ce ar fi de aşteptat de la oricare dintre ele singure.17-19 Consumul crescut de alcool poate juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea insuficienţei cardiace la persoanele hipertensive.20

*Fiziopatologia cardiomiopatiei hipertensive*

Modificarea caracteristică care apare în inimă secundară unei creşteri cronice a TA arterială sistemică este hipertrofia ventriculară stângă (LVH). La un moment dat, hipertrofia încetează să mai fie de natură „fiziologică" şi devine „patologică".21 Deşi caracteristicile HVS depind de numeroşi factori care includ vârsta, sexul, genotipul, influenţele endocrine, autocrine şi paracrine, ceea ce este esenţial pentru dezvoltarea hipertrofiei ventriculare este reacţia miocardului la creşterea presiunii secundare a presiunii peretelui.

**Efectele mecanice ale hipertensiunii arteriale asupra ventriculului stâng. La indivizii cu tensiune arterială normală, factorii care s-au dovedit a influenţa masa ventriculară stângă sunt genotipul, sexul şi mărimea corpului.22 Influenţa genetică asupra masei VS a fost demonstrată în studiile pe gemeni monozigoţi şi dizigoţi şi în studiile populaţiei. Indicele de masă ventricular stâng este crescut la descendenţii părinţilor cu hipertensiune arterială înainte ca presiunea arterială sistemică crescută să fie prezentă fie în repaus, fie în timpul efortului.8 Influenţa sexului asupra masei VS devine evidentă la pubertate şi apoi persistă pe parcursul vârstei adulte. Mărimea corpului este importantă în determinarea masei VS, în special masa corporală slabă (75% din varianţă). Toţi determinanţii anteriori ai masei VS influenţează condiţiile de încărcare ale ventriculului şi sunt, prin urmare, stimuli hemodinamici pentru producerea LVH. Astfel, la o persoană normală, munca cardiacă (de exemplu, volumul stroke ori presiunea sistolica medie) este strâns legată de masa VS. Deoarece munca accidentului vascular cerebral este determinată de forţa necesară pentru a depăşi impedanţa vasculară, este interesant că dezvoltarea insuficienţei cardiace este legată mai mult de presiunea pulsului (o evaluare indirectă a complianţei vasculare) decât de presiunea arterială medie sau infarct miocardic anterior.23 Aceasta reflectă o pierdere a elasticităţii arteriale proximale asociată cu o scădere a elastinei şi o creştere a colagenului de tip 4. De asemenea, importantă este influenţa ritmului cardiac, care determină cantitatea de muncă efectuată în timp.**

S-a sugerat că poate fi determinată o masă VS specifică sexului şi că, teoretic, fiecare valoare a masei VS observată care depăşeşte 100% din valoarea prezisă poate fi considerată anormal de crescută. Astfel, prin extensie, o TA care este mai mare decât „optima" poate, prin creşterea muncii cardiace, să fie asociată cu o creştere anormală a masei VS care, după criteriile actuale, poate să nu atingă pragul de „hipertrofie clinică".

Răspunsul adaptiv al ventriculului stâng la o sarcină de lucru crescută vizează în primul rând menţinerea tensiunii normale a peretelui (vezi capitolul 15). Presupunând că ventriculul este o sferă sau elipsoid, tensiunea medie meridională a peretelui este definită ca forţă pe unitate de suprafaţă care acţionează la planul median al inimii în direcţia apex la bază. Tensiunea meridiană sau longitudinală a peretelui (om) este o funcţie a presiunii intracavitare (P), a razei interne a ventriculului (R) şi a grosimii peretelui (h): (om = PR/2h). În timpul sistolei ventriculare normale, creşterile presiunii VS sunt egalate cu creşterea grosimii peretelui care rezultă din îngroşarea peretelui ventricular normal, menţinând astfel tensiunea normală a peretelui. Cu toate acestea, atunci când există o

expunere la o creştere cronică a presiunii ventriculare, ca şi în cazul TA crescută, creşterea grosimii peretelui şi a masei musculare reprezintă o modificare structurală. Creşterea grosimii peretelui VS tinde să menţină stresul sistolic al peretelui (om) într-un interval îngust, în ciuda variaţiilor în dimensiunea ventriculară sau presiunea sistolice. Există o relaţie inversă între presiunea sistolică a VS şi raza/grosime (R/2h) sau raportul volum/masă final-diastolic.

Conceptul de stres al peretelui oferă un mijloc de interpretare a tiparelor de hipertrofie aparente la nivel anatomic brut. Aceste modele sunt remodelarea concentrică, hipertrofia concentrică şi hipertrofia excentrică (vezi capitolul 15). Remodelarea concentrică este primul pas în restructurarea inimii şi constă într-o creştere a grosimii peretelui faţă de dimensiunile telediastolice ale VS fără creşterea masei miocardice; acest model este evident în special în ventriculul stâng. Remodelarea se realizează printr-o rearanjare a celulelor miocardului astfel încât cavitatea ventriculară stângă să fie redusă în dimensiunea sa internă. Această remodelare concentrică, prin creşterea grosimii peretelui VS şi reducerea diametrului camerei VS, menţine tensiunea normală a peretelui în ciuda presiunii arteriale sistemice crescute.

Hipertrofia concentrică apare atunci când există o masă miocardică crescută cu dimensiuni interne ventriculare normale sau reduse. Hipertrofia excentrică apare atunci când ventriculul devine dilatat; masa miocardică calculată este crescută. Când se întâmplă acest lucru, ventriculul îşi pierde avantajul mecanic24-25 şi dilatarea VS creşte riscul de insuficienţă cardiacă.26

**Aspecte celulare biochimice şi moleculare ale cardiomiopatiei hipertensive. Toate componentele miocardului - miocitele, celulele interstiţiale şi microcirculaţia - sunt implicate în procesul de remodelare miocardică a cardiomiopatiei hipertensive; elementele formate ale sângelui, inclusiv monocitele şi macrofagele, pot juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea cardiomiopatiei (vezi capitolul 11). Miocitele reprezintă aproximativ 25% din toate celulele miocardului, dar reprezintă 70% din masa miocardului. Numărul de miocite cardiace este determinat genetic şi atinge o cantitate finală în primul an de la naştere, când activitatea mitotică încetează.26 Hipertrofia miocitelor apare ca răspuns la creşterea cronică a tensiunii peretelui sistolic produsă de creşterea tensiunii arteriale sistemice. Astfel forţele mecanice impuse de creşterea muncii miocardice oferă o bază pentru progresia bolii miocardice în hipertensiune arterială de la cardiomiopatie progresivă la apariţia insuficienţei cardiace.21,27-29 Iniţial, hipertrofia miocitelor se realizează prin adăugarea de miofibrile în paralel, crescând astfel aria secţiunii transversale a peretelui individual. gene precoce imediate (leG), cum ar fi cele care codifică factori de transcripţie, de exemplu, c-fos, c-myc, c-jun şi egr-1.30-33 Răspunsul IEG este urmat de o expresie a unui model genetic fetal, care poate fi caracterizat prin reexprimarea ARNm ventricular pentru peptida natriuretică atrială (ANP), peptida natriuretică atrială (ANP), chain-myosinle musculare grele şi p. a-actină. Ulterior, există o suprareglare a mai multor gene exprimate constitutiv, inclusiv vMLC-2 şi a-**

**actina mușchiului cardiac (CM). Reglarea în jos a anumitor gene, cum ar fi canalul de eliberare a Ca2+ din reticulul sarcoplasmatic (SR) (receptorul de rianodină) și SR Ca2+-ATPaza-2 (SERCA-2), care sunt responsabile pentru ciclizarea Ca2+ în și din SR, apare, de asemenea, în această etapă a hipertrofiei miocitelor.**

Interstițiul miocardului este esențial pentru remodelarea inimii care are loc în timpul procesului de dezvoltare a bolii cardiace hipertensive. Țesutul conjunctiv fibrilar, care constituie interstitiul miocardului, conține în principal colagen de tip I și III. Această rețea de colagen fibrilar menține arhitectura miocardului și oferă un mijloc de legare și orientare a miocitelor și este responsabilă pentru distribuirea stresului de umplere diastolică în tot ventriculul. O creștere anormală a colagenului (de exemplu, fibroză) poate fi responsabilă pentru creșterea rigidității miocardice (adică, pierderea complianței). Hipertensiunea arterială poate fi, de asemenea, asociată cu creșterea fibrozei interstițiale perivasculare. După o perioadă prelungită de hipertensiune arterială, se dezvoltă leziuni ale celulelor parenchimatoase și pierderea miocitelor, ceea ce duce la fibroză de înlocuire sau reparatoare ca răspuns la cicatricile microscopice rezultate din necroza miocitelor. Spre deosebire de hipertrofia miocitelor aparent benignă fără fibroză care se observă la sportivii care dezvoltă HVS fiziologică, biopsiile de la pacienții cu hipertensiune arterială și HVS demonstrează conținut crescut de colagen și fibroză extinsă; gradul acestei fibroze este un determinant critic al severității disfuncției diastolice. A fost raportată o corelație inversă între volumul de umplere diastolică și procentul de fibroză miocardică evaluată prin biopsie endomiocardică.34

Un studiu care a explorat modificările fibrotice ale insuficienței cardiace diastolice (DHF) a împărțit 86 de pacienți hipertensivi în grupuri în funcție de prezența DHF (32 cu, 54 fără) și amploarea disfuncției diastolice (20 cu funcție normală, 38 cu relaxare afectată, 10 cu pseudonormalizare și 16 cu umplere restrictivă). Nivelurile serice de telopeptide carboxi-terminale de procolagen tip I, telopeptide carboxi-terminale de procolagen de tip I, propeptide amino-terminale de procolagen de tip III, MMP-2 și MMP-9 ($P < 0,001$ pentru toți, controlate pentru vârstă și sex) au fost mai mari la pacienții cu DHF decât la cei fără (vezi capitolele 5 și 14). Când rezultatele au fost controlate pentru vârstă și sex, nivelurile serice de telopeptide carboxi-terminale de procolagen de tip I, inhibitor tisular al MMP-1, propeptidă amino-terminală de procolagen de tip III (toate $P < 0,001$), telopeptide carboxi-terminale de procolagen de tip I ($P = 0,008$) și = în faza MMP-23P mai severă au fost mai severe. disfuncție. În fazele disfuncției diastolice, telopeptida serică carboxi-terminală de procolagen tip I, propeptidă amino-terminală de procolagen de tip III, MMP-2 și MMP-9 au fost crescute la cei cu DHF comparativ cu cei fără DHF (toate $P < 0,001$), demonstrând astfel fibroza activă.35 Procesul nu guvernează bine această fibroză. Stimularea fibroblastelor este esențială pentru fibroza reactivă și reparatorie. Datele recente au sugerat că aldosteronul mineralocorticoid poate fi important pentru activarea fibroblastelor.36 Tratamentul cu spironolactonă antagonist aldosteron (25 mg/zi) a îmbunătățit dovezile ecocardiografice ale disfuncției diastolice la pacienții cu boală cardiacă hipertensivă.37

Vasele coronariene cu un diametru luminal mai mic de 100 pm constituie vasele de rezistenţă ale miocardului şi controlează în principal fluxul sanguin coronarian. Deoarece aceste vase cuprind mai mult de 70% din arborele arterial intramural, rarefacţia sau creşterea inadecvată în raport cu hipertrofia miocitelor ar putea diminua furnizarea de oxigen şi substrat în ciuda necesităţii crescute din cauza hipertrofiei. Demonstrarea efectivă a modificărilor microvaselor în hipertensiune arterială a fost oarecum controversată; totuşi, majoritatea dovezilor indică remodelarea vaselor, inclusiv hiperplazia celulelor musculare netede, edem şi conţinut crescut de colagen şi alte componente ale matricei.38 Sunt implicaţi stimularea hormonală şi factorii de creştere (de exemplu, RAAS). Modificările circulaţiei coronariene contribuie la ischemia miocardică, atât cu cât şi fără prezenţa bolii coronariene epicardice.

Prezentări clinice ale cardiomiopatiei hipertensive

Calea de la hipertensiune arterială la insuficienţă cardiacă implică LVH, interacţiuni cu comorbidităţile şi remodelarea cardiacă. Prezentarea clinică poate fi unul dintre mai multe fenotipuri intermediare.

**Hipertrofie ventriculară stângă. Cea mai precoce indicaţie clinică a cardiomiopatiei hipertensive este detectarea HVS asimptomatică. LVH este, aşa cum s-a discutat anterior, iniţial adaptativ, deoarece permite menţinerea stresului normal al peretelui sistolic, scurtarea fibrelor şi volumul stroke. Într-un grup mare de pacienţi cu HVS definită ECG înrolaţi în studiul LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), 19% au avut geometrie normală, 11% au avut remodelare concentrică, 47% au avut hipertrofie excentrică şi 23% au avut hipertrofie concentrică. +/- RV5-6 >38 mm) identifică pacienţii hipertensivi cu o prevalenţă mai mare de 70% a HVS anatomică documentată prin ecocardiografie, permiţând identificarea precisă a stării de risc ridicat prin această tehnică utilizată în mod obişnuit.40,41.**

LVH este mai strâns legată de BP de 24 de ore decât de BP40 ocazional (de birou); chiar şi creşteri tranzitorii ale presiunii pot provoca HVS.42 Cu toate acestea, prezenţa „hipertensiunii de haină albă" nu duce neapărat la anomalii cardiace structurale sau funcţionale majore,43, dar poate face acest lucru.44 Prezenţa HVS prin ECG prezice dezvoltarea insuficienţei cardiace în anii următori. În substudiul ecocardiografic al studiului LIFE, LVH inadecvată (masa VS observată/previzată >128%) a avut o incidenţă mai mare a scăderii funcţiei sistolice VS.45

**438 Insuficienţa cardiacă în cardiomiopatia hipertensivă. Prezentarea clinică a cardiomiopatiei hipertensive urmăreşte modificările morfologice şi funcţionale asociate cu hipertrofia şi remodelarea ventriculară. Chiar dacă hipertensiunea arterială este asociată cu modificări ale funcţiei ventriculare drepte, manifestările clinice implică modificări pri-**

CH 28 marily în ventriculul stâng.

**Insuficienţă cardiacă cu funcţie sistolică conservată (disfuncţie diastolică). Insuficienţa cardiacă poate fi prezentă clinic la pacienţii cu hipertensiune arterială atunci când măsurarea funcţiei sistolice este normală (vezi capitolele 14 şi 48). Asemenea prezentări se pot datora disfuncţiei diastolice care au ca rezultat umplerea afectată a ventriculului stâng din cauza lusitropiei scăzute (incapacitatea ventriculului de a se relaxa corespunzător). La pacienţii cu edem pulmonar acut asociat cu hipertensiune arterială şi cu o FEVS normală (>0,50), edemul se datorează exacerbarii disfuncţiei diastolice prin creşterea presiunii arteriale sistemice şi a volumului intravascular şi nu disfuncţiei sistolice tranzitorii sau insuficienţei mitrale46. hipertrofie. Pacienţii sunt de obicei conştienţi de simptome la efort, dar simptomele crescânde devin evidente în repaus.47 Simptomele disfuncţiei diastolice sunt asociate cu presiuni anormale de umplere diastolică necesare umplerii ventriculului stâng, care duc la edem pulmonar interstiţial sau care limitează umplerea ventriculară şi astfel compromit debitul cardiac. Aceste simptome sunt cele ale dispneei şi oboselii. Mai mult, miocardul hipertrofiat patologic este un substrat pentru aritmiile cardiace. Astfel, palpitaţiile pot fi un simptom al cardiomiopatiei hipertensive. Examenul fizic poate evidenţia distensie venoasă jugulară, raluri pulmonare, un impuls cardiac apical anormal (ocazional bifid) şi un zgomot de galop anormal precoce (protodiastolic, S3) sau tardiv (atrial, S4). Un impuls apical cardiac mai deplasat lateral, o hipertensiune venoasă mai sistemică şi edem periferic caracterizează de obicei cardiomiopatia hipertensivă avansată asociată cu remodelarea ventriculară excentrică.**

*Disfuncţia sistolică şi insuficienţa cardiacă asociate cu cardiomiopatia hipertensivă se pot dezvolta în cele din urmă târziu, ca o complicaţie a procesului hipertensiv. Desi functia sistolica in repaus ramane normala la hipertensivi pentru o perioada considerabila de timp chiar si atunci cand HVS este prezenta, disfunctia sistolica poate deveni mai evidenta in timpul exercitiului.48 Astfel, in timp ce disfunctia diastolica poate fi prezenta, este acelasi miocard in sistola si diastola - anormal in ambele cazuri.*

Hipertensiune arterială şi cardiomiopatie pluricauzală

**Ischemia miocardică, boală coronariană şi hipertensiune arterială. Ischemia miocardică poate fi prezentă la pacienţii cu hipertensiune arterială în faţa arterelor coronare normale prin angiografie din cauza bolii vaselor mici, aşa cum a fost elaborată mai devreme.49 Prin urmare, pacienţii cu hipertensiune arterială prezintă adesea simptome de disconfort toracic care nu se datorează obstrucţiei arterei coronare epicardice. Cu toate acestea, hipertensiunea arterială este un factor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei coronariene. Contribuţia hipertensiunii arteriale la progresia disfuncţiei ventriculare în faţa aterosclerozei coronariene şi a complicaţiilor ulterioare, inclusiv ischemia miocardică tranzitorie şi infarctul miocardic, este considerabilă (vezi capitolul 23).**

Ischemia miocardică produsă de obstrucţia epicardică aterosclerotică a arterelor coronare este agravată de prezenţa cardiomiopatiei hipertensive. Cardiomiopatia hipertrofică creşte rezistenţa la fluxul sanguin peste peretele miocardic; deoarece există o tensiune crescută a peretelui, perfuzia subendocardică este afectată şi acest lucru poate contribui la ischemia miocardică tranzitorie şi la asomarea miocardică. S-a demonstrat că creşterea impedanţei ventriculare la ejecţie prin perfuzia de metoxamină pe o perioadă de 4 ore produce o expansiune relativă şi o subţiere a infarctului în faza incipientă a vindecării infarctului la câini.

Infarctul miocardic are ca rezultat pierderea segmentară a miocardului care are ca rezultat creşterea sarcinii fizice pentru miocardul rămas.52-54 Remodelarea ventriculară care urmează infarctului miocardic care apare într-o inimă cu cardiomiopatie hipertensivă trebuie să se confrunte cu creşterea tensiunii peretelui, acum secundară atât dilataţiei ventriculare, cât şi creşterii presiunii arteriale deja prezente în hipertrofii nepatologice. miocardului. Cardiomiopatia hipertrofică hipertensivă este asociată cu creşterea morbidităţii şi mortalităţii după infarctul miocardic. Mai mult, studiile de necropsie au arătat o corelaţie pozitivă între antecedentele de hipertensiune arterială sistemică şi expansiunea şi ruptura ventriculară. Astfel, atât datele experimentale, cât şi cele clinice demonstrează efectele puternice ale aspectelor mecanice ale hipertensiunii arteriale în complicaţiile aterosclerozei coronariene.

**Interacţiunile diabetului zaharat cu hipertensiunea arterială în insuficienţa cardiacă. Diabetul zaharat este asociat cu dezvoltarea cardiomiopatiei independent de creşterea aterosclerozei observată adesea la aceşti pacienţi. Riscul de insuficienţă cardiacă este mult crescut la pacienţii diabetici (vezi capitolul 26), după cum evidenţiază datele din Framingham Heart Study.55 În acest studiu, pacienţii diabetici de sex masculin au avut o rată de incidenţă de peste două ori mai mare a insuficienţei cardiace comparativ cu cohortele nediabetice, în timp ce femeile diabetice au prezentat un risc crescut de cinci ori. Cardiomiopatia diabetului zaharat este semnificativ crescută în prezenţa presiunii arteriale sistemice crescute.18-19 Mecanismele de producere a cardiomiopatiei diabetice includ creşterea stresului oxidativ, glicozilarea neenzimatică a proteinelor, modificări ale semnalizării intracelulare şi anomalii ale metabolismului miocardic. pacienţi diabetici asimptomatici şi pot fi urmate de dezvoltarea insuficienţei cardiace clinice.56**

Prevenirea şi Tratamentul Hipertensivului

***Cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă***

**Prevenirea insuficienţei cardiace în hipertensiune arterială. Se pune un accent sporit pe strategiile preventive pentru a reduce incidenţa şi prevalenţa insuficienţei cardiace. Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association (ACC/AHA) Ghidurile pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace descriu criteriile pentru patru stadii de insuficienţă cardiacă (adică AD).57 Stadiile A şi B nu sunt cu adevărat insuficienţă cardiacă, ci mai degrabă stadiile incipiente ale cardiomiopatiei.**

**În special, hipertensiunea (stadiul A) şi hipertrofia ventriculară stângă (stadiul B) sunt antecedente importante pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace (Tabelul 28-1).**

S-a sugerat că doar tratamentul hipertensiunii arteriale poate duce la o reducere a riscului relativ de apariţie a insuficienţei cardiace cu aproximativ 50%58,59 (Figura 28-2). Efectul tratamentului hipertensiunii arteriale asupra dezvoltării insuficienţei cardiace la pacienţii cu hipertensiune arterială sistolică izolată este izbitor. Riscul a fost redus cu 51% în studiul Swedish Trial of Old Persons Hypertension Trial (STOP) (Figura 28-3, A)60 şi cu 55% în studiul Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP) (vezi Figura 28-3, B). medicamente antihipertensive, contribuţia sa la mortalitate a scăzut considerabil.62,63 Reducerea riscului de insuficienţă cardiacă prin tratarea hipertensiunii arteriale este ilustrată izbitor într-o meta-analiză a eficacităţii diferitelor terapii antihipertensive utilizate ca agenţi de primă linie.64

La pacienţii cu hipertensiune arterială, o reducere a masei VS în timpul tratamentului este un marker de prognostic favorabil care prezice un risc mai mic pentru evenimentele morbide cardiovasculare ulterioare. Astfel de

REZULTATE COMBINATE DIN ÎNCERILE DE TRATAMENT HTN*

SCADEREA EVENIMENTELOR (TRATATE COMPARAT
CU CONTROALE)!

*17 studii randomizate, controlate cu placebo (48.000 de subiecţi) (14 studii bazate pe diuretice, 3 p-blocante)

Diferenţele Ta.II semnificative statistic

**FIGURA 28-2 Efectul tratamentului antihipertensiv asupra incidenţei insuficienţei cardiace, accidentelor vasculare cerebrale, deceselor cardiovasculare şi evenimentelor de boală coronariană (48.000 de subiecţi). (Modificat din Hebert PR, Moser M, Mayer, et al. Dovezi recente privind terapia medicamentoasă a hipertensiunii uşoare până la moderate şi a riscului scăzut de boală coronariană. Arch Intern Med 1993;153[5]:578-581 şi Moser M, Herbert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in Am hypertension treatment triol. 1996;27:1214-1218.)**

o asociere este independentă de masa iniţială a VS, clinica de bază şi TA ambulatorie şi gradul de reducere a TA.65

O încercare de a obţine o perspectivă asupra importanţei regresiei LVH asupra rezultatelor cardiovasculare a fost făcută cu Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE). Studiul a fost efectuat pe 9193 de participanţi în vârstă de peste 55 de ani care aveau hipertensiune arterială şi LVH ECG. Pacienţii au fost randomizaţi la tratament fie cu losartan, fie pe bază de atenolol şi au fost urmaţi timp de 4 ani. Reducerea

tensiunii arteriale a fost egală pentru ambele grupuri de tratament. Terapia pe bază de losartan a fost asociată cu o prevenire mai mare a morbidității și mortalității cardiovasculare și mai puține cazuri de diabet nou debut decât terapia pe bază de atenolol. O analiză cu indici ECG ai HVS ca covariabile variabile în timp a arătat o relație parțială (mai puțin de o treime) cu efectul tratamentului pe bază de losartan asupra rezultatului primar. Nu a existat nicio diferență între grupurile de tratament pe bază de losartan și atenolol pentru internarea în spital pentru insuficiență cardiacă.66

Totuși, dovezi suplimentare care susțin importanța critică a reducerii TA provin din studiul CARDIO-SIS67, în care 1111 pacienți non-diabetici și, prin urmare, cu risc mai scăzut, cu TA sistolice de 150 mm Hg sau mai mare au fost repartizați aleatoriu la o presiune sistolica țintă de 140 mm Hg sau la o țintă mai mică de 130 mm Hg. Medicamentele antihipertensive nu au fost specificate și au fost adaptate de medicul curant pentru a aduce individual pacientul la țintă. După randomizare, pacienții au fost urmăriți timp de 2 ani. Pe parcursul a 2 ani de observație, TA sistolică și diastolică au scăzut cu 23,5 mm Hg și, respectiv, 8,9 mm Hg în brațul de control obișnuit și 27,3 mm Hg și 10,4 mm Hg în brațul de control strâns. Obiectivul primar al HVS electrocardiografică a apărut la 17% dintre pacienții tratați la ținta obișnuită a TA sistolică și la 11,4% dintre pacienții tratați cu mai puțin de 130 mm Hg. Acest lucru s-a tradus într-o reducere semnificativă de 37% a riscului. Un obiectiv secundar prespecificat, un compus de deces din orice cauză, IM, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu, fibrilație atrială, internare pentru insuficiență cardiacă, angină sau revascularizare coronariană, a apărut la 9,4% dintre persoanele tratate la ținta obișnuită și la 4,8% dintre cei tratați la un obiectiv de presiune sistolică mai scăzută.

Efectele medicamentelor antihipertensive specifice asupra cardiomiopatiei hipertensive. Reducerea TA de către medicamente cu mecanisme de acțiune diferite poate oferi indicii asupra importanței mecanismelor nehemodinamice în reducerea masei VS. O astfel de analiză confundă este observația că o reducere a TA și a masei VS poate rezulta numai din mijloace nonfarmacologice, iar reducerea rezultată a masei VS este similară cu cea obținută cu medicamentele antihipertensive.68 Astfel de constatări fac dificilă determinarea dacă diferitele clase de medicamente antihipertensive variază în capacitatea de a reduce LVH.

Mai multe meta-analize au sugerat că medicamentele de blocare a RAAS sunt mai eficiente în reducerea HVS decât alte clase.69-71 Reducerea TA la pacienții cu boală cardiacă hipertensivă are ca rezultat o scădere a masei VI. Astfel, a fost dificil de determinat dacă există un beneficiu suplimentar pentru o reducere suplimentară a masei VS la orice nivel de reducere a TA. În principiu, cu cât TA este mai mare și, prin urmare, beneficiul mai mare de pe urma reducerii TA, cu atât este mai mare dificultatea de a defini beneficiile specifice unei clase de medicamente în raport cu alta. Cu toate acestea, diureticele cu doze mari reduc riscul de apariție a insuficienței cardiace în comparație cu diureticele sau p-blocantele cu doze mici, dar cresc riscul de moarte subită.

Problemele eficacității cantitative a diferitelor clase de medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale în prevenirea bolii coronariene (CHD) și a accidentelor vasculare cerebrale și a celor care ar trebui să primească tratament, au fost abordate într-o meta-

analiză care a inclus 108 studii care au studiat diferenţele de TA între medicamentul de studiu şi placebo (sau grupul de control care nu a primit medicamentul de studiu) (studii privind diferenţa de BP) (Tabelul 28-2). Şapte studii cu trei grupuri randomizate s-au înscris în ambele categorii, totalizând 958.000 de subiecţi.4 În studiile privind diferenţa de BP, p-blocantele au avut un efect special peste şi peste cel datorat reducerii TA în prevenirea evenimentelor recurente de CHD la persoanele cu antecedente de CHD: reducerea riscului cu 29% (interval de încredere 95% comparativ cu IC 14% 142% (IC 14%). 11% până la 19%) în studiile cu alte medicamente. Efectul suplimentar a fost limitat la câţiva ani după infarctul miocardic, cu o reducere a riscului de 31% comparativ cu 13% la persoanele cu CHD fără infarct recent (P = 0,04). În celelalte studii privind diferenţa de BP (excluzând evenimentele CHD în studiile cu p-blocante la persoanele cu CHD), a existat o reducere cu 22% a evenimentelor CHD (17% până la 27%) şi o reducere cu 41% (33% până la 48%) a accidentului vascular cerebral pentru o reducere a TA cu 10 mm Hg sistolice sau reduceri sistolice cu 5 mm Hg şi 5 mm Hg similare cu 5 mm Hg şi 5 mm Hg. 36% (accident vascular cerebral) aşteptat pentru aceeaşi diferenţă în BP din meta-analiză studiului de cohortă, indicând faptul că beneficiul este explicat prin reducerea presiunii în sine. Cele cinci clase principale de medicamente (tiazide, p-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocante ale receptorilor de angiotensină (BRA) şi blocante ale canalelor de calciu) au fost la fel de eficiente (în câteva puncte procentuale) în prevenirea evenimentelor coronare şi a accidentelor vasculare cerebrale, cu excepţia faptului că blocantele canalelor de calciu au avut un efect preventiv mai mare 0,85 până la 0,98). Reducerile procentuale ale CHD şi accident vascular cerebral au fost similare la persoanele cu şi fără boli cardiovasculare şi indiferent de tensiunea arterială înainte de tratament (până la 110 mm Hg sistolic şi 70 mm Hg diastolică). Atunci când aceste rezultate au fost combinate cu cele din alte studii, analiza a arătat că la persoanele cu vârsta cuprinsă între 60 şi 69 de ani cu o presiune diastolică înainte de tratament de 90 mm Hg, trei medicamente la jumătate din doza standard în combinaţie au redus riscul de CHD cu aproximativ 46% şi de accident vascular cerebral cu 62%; un medicament în doză standard a avut aproximativ jumătate din acest efect. Alte medicamente decât blocantele canalelor de calciu şi p-blocantele necardioselective au redus incidenţa insuficienţei cardiace cu 24% (19% până la 28%) şi blocantele canalelor de calciu cu 19% (6% până la 31%). Cu excepţia efectului protector suplimentar al p-blocantelor administrate la scurt timp după un infarct miocardic şi a efectului suplimentar minor al blocantelor canalelor de calciu în prevenirea accidentului vascular cerebral, toate clasele de medicamente antihipertensive au o

**TABELUL 28—2 Reducerea riscului de insuficienţă cardiacă în funcţie de tipul de tratament medicamentos**

„Riscul relativ <1,0 indică o clasă specificată de medicamente care reduce riscul de insuficienţă cardiacă; >1,0 creşte riscul.

t Totalurile tuturor studiilor sunt mai mici decât totalurile pe coloană, deoarece un studiu a avut două grupuri tratate care împart acelaşi grup placebo.

Rezultatele sunt prezentate din 64 de studii privind diferenţa de tensiune arterială şi 31 de studii de comparare a medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale.

(Retipărit cu permisiunea Law MR, Morris JK, Wald NJ. Utilizarea medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale în prevenirea bolilor cardiovasculare: meta-analiză a 147 de studii randomizate în contextul aşteptărilor din studiile epidemiologice prospective. BMJ 2009;338:1245-1253.)

efect similar în reducerea evenimentelor CHD şi a accidentului vascular cerebral pentru o anumită reducere a presiunii, excluzând astfel aparent alte efecte decât TA în sine. Reducerea proporţională a evenimentelor de boli cardiovasculare a fost aceeaşi sau similară, indiferent de TA pretratament şi de prezenţa sau absenţa bolilor cardiovasculare existente. Scăderea presiunii sistolice cu 10 mm Hg sau a presiunii diastolice cu 5 mm Hg, utilizând oricare dintre clasele principale de medicamente, a redus evenimentele CHD (fatale şi nonfatale) cu aproximativ un sfert şi accidentul vascular cerebral cu aproximativ o treime, indiferent de prezenţa sau absenţa bolii vasculare şi a TA pretratament. Insuficienţa cardiacă este, de asemenea, redusă cu aproximativ 25%.

Cu toate acestea, în aceste studii, TA a fost măsurată ca presiunea manşetei brahiale; doar recent s-a recunoscut efectele diferenţiale ale medicamentelor antihipertensive asupra presiunii aortice centrale şi a impactului potenţial al acestor diferenţe în reducerile presiunii centrale asupra organelor ţintă. Datele din Anglo-Cardiff Collaborative Trial II au demonstrat că factorii de risc cardiovascular afectează raportul presiunii pulsului şi că presiunea centrală nu poate fi dedusă în mod fiabil din presiunea periferică. Aceste observaţii au sugerat că evaluarea presiunii centrale poate îmbunătăţi identificarea şi gestionarea pacienţilor cu risc cardiovascular crescut.73

Într-un studiu separat74, presiunea pulsului central a fost redusă semnificativ de perindopril, dihidropiridină lercanidipină şi bendrofluazid, în timp ce atenololul nu a avut niciun efect. Lercanidipina a redus indicele de augmentare, în timp ce atenololul l-a crescut. Cu toate acestea, viteza undei pulsului aortic nu a fost modificată de niciunul dintre medicamente. De asemenea, s-a demonstrat că p-blocantele vasodilatatoare nebivolol reduc atât rezistenţa vasculară antebraţului, presiunea aortică centrală, cât şi indicele de creştere într-o măsură mai mare decât p-blocantele nevasodilatatoare75-70 (Figura 28-4). O analiză din Strong Heart Study sugerează că măsurătorile neinvazive ale presiunii aortice centrale identifică mai îndeaproape prezenţa bolii vasculare, aşa cum este detectată prin ecografie carotidiană, decât citirile standard ale presiunii brahiale şi sunt, de asemenea, mai predictive ale rezultatelor. Artery Function Evaluation) substudiul ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial); important, presiunea pulsului central a fost asociată semnificativ cu un rezultat compozit post-hoc definit de evenimente/proceduri cardiovasculare totale şi dezvoltarea insuficienţei renale.78 În plus, la pacienţii cu boală

renală în stadiu terminal, insensibilitatea presiunii aortice centrale la scăderea tensiunii arteriale este un predictor independent al mortalității.79

**Hipertensiune arterială, diabet zaharat şi insuficienţă cardiacă. Înţelegerea managementului TA în diabet a început să se schimbe odată cu publicațiile din Marea Britanie Prospective Diabetes Study începând cu 199880,81 în care 1148 de diabetici hipertensivi au fost randomizaţi la controlul TA „strâns" (<150/85 mm Hg) versus „mai puțin strâns" (<180/105 mm Hg). În cadrul grupului de control „strâns", 400 de diabetici au fost repartizaţi cu inhibitori ai ECA şi 358 pacienţi cu p-blocante. Grupul de control „mai puțin strâns" (n = 390) nu a putut primi niciuna dintre aceste clase de medicamente. Decesele legate de diabet au fost reduse semnificativ la fel de bine cu p-blocantele ca şi cu IECA. Cu toate acestea, grupul mai puțin controlat a avut semnificativ mai multe decese legate de diabet (P = 0,019). Nu a existat o reducere a mortalității de toate cauzele (P = 0,17) sau a infarctului miocardic (P = 0,13); cu toate acestea, a existat o reducere semnificativă a insuficienţei cardiace (P = 0,0043), a accidentelor vasculare cerebrale (P = 0,013) şi a bolii microvasculare (p = 0,0092) în grupul diabetic strict controlat. În plus, obiectivele microvasculare (insuficienţă renală, deces, hemoragie vitroasă sau fotocoagulare) au fost reduse la fel de bine cu p-blocantele ca şi cu IECA în grupul controlat strâns şi mai puțin bine în grupul controlat mai puțin strâns. Acum se ştie că beneficiile observate în UKPDS se extind la tensiunile arteriale mai mici de 110 mm Hg TA sistolice. Aceste constatări au fost întărite în continuare în SANDS folosind markerul surogat al grosimii intimale/mediale la indienii americani cu diabet zaharat de tip 2.82**

***Studii de tratare a hipertensiunii sistolice izolate: SHEP şi Syst-Eur. TA sistolică este recunoscută ca un marker important pentru bolile cardiovasculare. Mortalitatea cardiovasculară globală este de două până la trei ori mai mare la diabetici în comparaţie cu nondiabeticii pentru fiecare nivel de presiune sistolice.10 Această observaţie a condus la aşteptări pentru intervenţiile TA la diabeticii cu hipertensiune sistolica izolată. Programul de hipertensiune sistolică la vârstnici (SHEP) a arătat că o terapie pe bază de diuretice la diabetici a fost eficientă în insuficienţa cardiacă prin insuficienţă cardiacă cu 49% (vezi Figura 28-3, B) şi prin reducerea evenimentelor cardiovasculare majore cu 34%, a accidentelor vasculare cerebrale cu 22% (nesemnificativ), a infarctelor miocardice nefatale şi a evenimentelor coronariene fatale cu 5%%45. iar mortalitatea de toate cauzele cu 20% (nu este semnificativ).8 Analiza post-hoc a studiului Hypertension sistolice în Europa (SYS-EUR) a arătat că mortalitatea cardiovasculară globală a fost redusă la diabetici.83 Dihidropiridină nitrendipină administrată cu sau fără un IECA şi/sau un diuretic a redus riscul de accident vascular cerebral la diabetici.***

492 de diabetici cu 09% comparativ cu placebo (P = 0,02) şi a redus evenimentele cardiace cu 57% (nu este semnificativ diferit faţă de placebo). Cu o analiză ajustată pentru diferenţele inițiale, mortalitatea globală, mortalitatea cardiovasculară, evenimentele cardiovasculare şi evenimentele de accident vascular cerebral şi evenimentele cardiace au

fost toate semnificativ reduse la cei 492 de pacienţi diabetici, dar nu şi la cei 4203 pacienţi nediabetici.

***Procesul de tratament optim al hipertensiunii arteriale. Studiul HOT (Hypertension Optimal Treatment), un studiu prospectiv, deschis, orb (PROBE) de design, a inclus subiecţi cu o presiune diastolică de 100 până la 115 mm Hg.84 Participanţii au primit medicamente antihipertensive conform unui algoritm în care felodipină, fie un IECA, fie un nivel de p di-blocant, sau p. obiectivele tensiunii arteriale (<90 mm Hg, <85 mm Hg sau <80 mm Hg). În comparaţie cu obiectivul de tratament de mai puţin de 90 mm Hg faţă de mai puţin de 80 mm Hg, evenimentele cardiovasculare majore în rândul celor 1501 diabetici au fost reduse cu 51% (P = .005 pentru tendinţă), observaţie neexplicată prin tendinţa de reducere a infarctului miocardic (P = .11) şi a accidentului vascular cerebral (P = .34). În plus, nu a existat o reducere semnificativă a mortalităţii generale (P = 0,008). Cu toate acestea, la subgrupul de pacienţi cu diabet, a existat o reducere semnificativă cu ţinte de presiune diastolică mai scăzute.***

***Studiu de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. Studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) a fost un studiu de proiectare factorial, dublu orb, randomizat, care a implicat 9541 de subiecţi, care trebuiau să aibă cel puţin 55 de ani şi să prezinte un risc mare de boală vasculară, care ar putea include boala coronariană, accident vascular cerebral, boală vasculară periferică sau diabet zaharat împreună cu un alt factor de risc (colesterolul HDL, colesterolul HDL scăzut, fumatul sau microalbuminurie documentată).85 Riscul de boală cardiovasculară a fost redus semnificativ atunci când 10 mg de ramipril au fost administrate o dată pe zi. A existat o reducere cu 22% a infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral şi a deceselor cardiovasculare şi a mortalităţii de orice cauză. Subgrupul diabetic (n = 3577) şi pacienţii cu microalbuminurie (n = 1950) trataţi cu ramipril au beneficiat semnificativ faţă de grupul placebo.***

***Candesartan în insuficienţa cardiacă - Evaluarea reducerii mortalităţii şi morbidităţii (CHARM) - Studiu conservat. Un total de 3023 de pacienţi cu simptome de insuficienţă cardiacă şi FEVS de 40% au primit candesartan (32 mg/zi) sau placebo timp de 30,0 luni.80 Candesartanul a redus TA cu o medie de 7/3 mm Hg şi, atunci când a fost ajustat pentru covariabile, a redus valoarea primară.***

obiectiv (decesul cardiovascular şi spitalizarea insuficienţei cardiace) cu 14%, o constatare de semnificaţie limită (P = 0,051). Deşi nu a existat niciun efect asupra mortalităţii cardiovasculare, tratamentul cu candesartan a dus la o scădere semnificativă a spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă.

***I-PRESERVE. În studiul I-PRESERVE, 4128 de pacienţi care aveau 60 de ani cu insuficienţă cardiacă şi FEVS mai mare de 45% au fost randomizaţi pentru a primi irbesartan (300 mg) sau placebo şi au fost urmăriţi timp de 49,5 luni87 (vezi Figura***

***28-4). Populația de pacienți a fost tipică pentru insuficiența cardiacă diastolică; vârsta medie a fost de 72 de ani, 60% erau femei, 88% aveau antecedente de hipertensiune arterială și 63% aveau o cauză hipertensivă pentru insuficiență cardiacă. Irbesartanul a redus TA cu o medie de 3,8/2,1 mm Hg. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește apariția obiectivului principal (deces sau spitalizare pentru cauze cardiovasculare), mortalitate, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau calitatea vieții.***

Împreună cu CHARM-Preserved, acest studiu de inhibare a RAAS întărește din nou conceptul că gradul de control al TA, mai degrabă decât orice mecanism farmacologic specific de acțiune a medicamentului în absența unei reduceri semnificative a tensiunii arteriale, este factorul determinant al rezultatului clinic.

***Valsartan în disfuncția diastolică (VALIDD). VALIDD a fost conceput pentru a aborda rolul disfuncției diastolice ca intermediar fiziopatologic important între hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă, testând posibilitatea ca inhibitorii RAAS, care pot reduce hipertrofia ventriculară și fibroza miocardică, să poată îmbunătăți funcția diastolică într-o măsură mai mare decât pot alți agenți antihipertensivi (Figura 28-5 dovezi de hipertensiune arterială și hipertensiune arterială). repartizați aleatoriu pentru a primi fie valsartan (titrat la 320 mg o dată pe zi), fie placebo. Pacienții din ambele grupuri au primit, de asemenea, medicamente antihipertensive concomitente care nu au inhibat RAAS pentru a atinge ținte sub 135 mm Hg presiune sistolica și mai puțin de 80 mm Hg presiune diastolică. Obiectivul principal a fost modificarea vitezei de relaxare diastolică între momentul inițial și 38 de săptămâni, determinată de imagistica Doppler tisulară. Analizele au fost efectuate cu intenția de a trata 186 de pacienți care au fost repartizați aleatoriu pentru a primi valsartan și 198 cărora li s-a administrat un placebo. Pe parcursul a 38 de săptămâni, a existat o reducere a presiunii cu 12,8/7,1 mm Hg în grupul tratat cu valsartan și o reducere cu 9,7 mm Hg în grupul placebo care nu a fost semnificativă între cele două grupuri. Viteza de relaxare diastolică a crescut în ambele grupuri, fără diferențe semnificative între grupuri (P = 0,29). Astfel, acest studiu realizat cu atenție, împreună cu celelalte două studii cu blocante a receptorilor de angiotensină descrise mai devreme, au demonstrat că scăderea TA îmbunătățește funcția diastolică, indiferent de tipul de agent antihipertensiv utilizat.***

***Tratament antihipertensiv și hipolipemiant pentru a preveni atacul de cord Trial (ALLHAT). ALLHAT a fost conceput pentru a determina dacă agenții antihipertensivi mai noi (lisinopril sau amlodipină) reduc incidența bolilor cardiovasculare în comparație cu diureticele (clortalidonă sau doxazosin). ALLHAT a randomizat un total de 33.357 de pacienți (cu vârsta > 55 de ani) cu hipertensiune arterială și cel puțin un alt factor de risc de boală coronariană (CHD) pentru a primi clortalidonă (12,5 până la 25 mg/zi) amlodipină (2,5 până la 10 mg/zi); sau lisinopril (10 până la 40 mg/zi). Rezultatul primar a fost boala coronariană fatală combinată sau infarctul miocardic nefatal, analizat prin intenție de tratament. Rezultatele secundare au fost mortalitatea***

***de orice cauză, accidentul vascular cerebral, CHD combinată (rezultat primar, revascularizare coronariană sau angină pectorală cu spitalizare) şi moartea cardiovasculară combinată (CC combinată, accident vascular cerebral, angină pectorală tratată fără spitalizare, insuficienţă cardiacă sau insuficienţă cardiacă spitalizată/letală). După cum se arată în Figura 28-6, a existat o scădere semnificativă cu 38% a riscului de insuficienţă cardiacă şi o scădere cu 35% a riscului de spitalizare/insuficienţă cardiacă fatală în grupul tratat cu clortalidonă în comparaţie cu grupul tratat cu amlodipină, în concordanţă cu raportările anterioare cu blocante ale canalelor de calciu.***

starea diabetică şi starea de bază a CHD. Nu se cunosc dacă efectele benefice ale clortalidonei în ALLHAT reprezintă un control mai bun al tensiunii arteriale, un control superior al „congestiei" cu un diuretic sau un efect necunoscut asupra dezvoltării şi progresiei insuficienţei cardiace nu sunt cunoscute.

CONCLUZIE

Hipertensiunea arterială este factorul de risc numărul unu modificabil pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace asociat atât cu funcţia sistolica a ventriculului stâng, cât şi cu cea păstrată. Datele din mai multe studii clinice au demonstrat în mod convingător că reducerea presiunii arteriale sistemice crescute produce scăderi marcate ale incidenţei insuficienţei cardiace. Cu toate acestea, doar o treime dintre pacienţii cu hipertensiune arterială cunoscută au TA controlată la minimum 140/80 mm Hg. Doar 35,8% dintre participanţii la al treilea sondaj naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei (NHANES III, realizat în 1988-1994) şi NHANES 1999-2000 au atins ţinta tensiunii arteriale sistolice (TAS) mai mică de 130 mm Hg şi a tensiunii arteriale diastolice (DBP) mai mică decât 4% şi hipertensiunea arterială cu 4% şi 840 mm Hg. niveluri (TAS > 140 sau TAD > 90 mm Hg). Procentele NHANES 1999-2000 nu s-au schimbat semnificativ faţă de NHANES III (P = .10 şi, respectiv, P = .56).

Deşi numai hipertensiunea arterială poate duce la insuficienţă cardiacă, insuficienţa cardiacă apare de obicei atunci când hipertensiunea arterială coexistă cu alte boli care afectează miocardul (de exemplu, ateroscleroza coronariană, diabetul zaharat). În special, tratamentul agresiv al tensiunii arteriale crescute la pacienţii cu diabet zaharat este justificat pentru a reduce morbiditatea cardiovasculară în general şi insuficienţa cardiacă în special.

Astfel, alegerea medicamentelor pentru tratamentul hipertensiunii ar trebui să se bazeze mai degrabă pe eficacitatea lor în prevenirea insuficienţei cardiace decât pe capacitatea lor de a induce regresia LVH. Cu toate acestea, vasodilatatorii cu acţiune directă hidralazina şi minoxidilul, probabil, nu ar trebui să fie terapie de primă linie, deoarece nu provoacă regresie VS nici la animalele experimentale, nici la om şi sunt disponibile medicamente mai bune. Ghidurile americane şi europene sugerează că cei mai eficienţi agenţi în reducerea

insuficienţei cardiace sunt diureticele, IECA, ARB şi p-blocantele.91-92 Tratamentul antihipertensiv şi hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord Arial (ALLHAT) a demonstrat că agentul blocant ^ doxazosin a fost mai puţin eficient în prevenirea insuficienţei cardiace, decât inhibitorii de canale90, IEC sau inhibitorii de calciu; nici această clasă nu mai este recomandată ca terapie de primă linie.

Cu toate acestea, este extrem de important să recunoaştem că selecţia agenţilor antihipertensivi poate fi determinată de necesitatea de a trata comorbidităţile. Este foarte interesant de observat că există dovezi că inhibarea RAAS la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 cu nefropatie poate avea efecte renoprotectoare dincolo de cea de reducere a tensiunii arteriale, necesitând astfel utilizarea precoce a inhibării RAAS la pacienţii din această categorie.93

Pe baza unor studii recente, JNC VII şi-a modificat uşor recomandările pentru tratamentul hipertensiunii arteriale la diabetici.94 Obiectivul tratamentului a rămas mai mic de 130/85 mm Hg; Inhibitorii ECA au rămas terapia iniţială în prezenţa albuminuriei sau proteinuriei. Cu toate acestea, de la selecţia iniţială a medicamentelor au fost eliminate adblocantele şi au fost adăugate p-blocante.

O mare parte din rolul hipertensiunii asupra inimii poate fi atribuit efectelor mecanice crescute ale unei TA crescute, ceea ce nu exclude influenţa altor mecanisme neurohormonale şi celulare locale în producerea hipertrofiei patologice a ventriculului stâng. Cu toate acestea, este evident că pasul major în prevenirea insuficienţei cardiace asociate cu hipertensiunea arterială este controlul TA.95 Acest lucru este susţinut de ghidurile ACC/AHA din 2009, în care controlul hipertensiunii arteriale sistolice şi diastolice este o recomandare de clasa I (nivel de evidenţă A) pentru tratamentul insuficienţei cardiace diastolice.96

REFERINȚE

El, J. şi Whelton, PK (1997). Epidemiologia şi prevenirea hipertensiunii arteriale. Med Clin North Am, 81, 1077-1097.

Kannel, WB, Castelli, WP, McNamara, PM şi colab. (1972). Rolul tensiunii arteriale în dezvoltarea insuficienţei cardiace congestive. N Engl J Med, 287, 781-787.

He, J., Ogden, LG, Bazzano, LA, et al. (2001). Factori de risc pentru insuficienţa cardiacă congestivă la bărbaţi şi femei din SUA: studiu epidemiologic de urmărire NHANES I. Arch Intern Med, 161, 996-1002.

Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., şi colab. (2002). Studii prospective colaborare relevanţa specifică vârstei a tensiunii arteriale obişnuite la mortalitatea vasculară: o meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulţi în 61 de studii prospective. Lancet, 360(9349), 1903-1913.

Giles, TD, Berk, BC, Black, HR şi colab. (2005). Extinderea definiţiei şi clasificării hipertensiunii arteriale. J Clin Hypertens (Greenwich), 7(9), 505-512.

Perera, GA (1955). Boala vasculară hipertensivă: descriere şi istorie naturală. J Chronic Dis, 1, 33-42.

Comitetul naţional mixt pentru prevenire. (1997). Detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale. Al şaselea raport al comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale. Arch Intern Med, 157, 2413-2446.

Celentano, A., Galderisi, M., Garofalo, M., et al. (1988). Tensiunea arterială şi morfologia cardiacă la copiii mici ai subiecţilor hipertensivi. J Hypertens, 6 (supliment 4), S107-S109.

Thomas, MG, Sander, GE şi Giles, TD (1988). Cardiomiopatie hiperergopatică. În TD Giles şi GE Sander (eds.), Cardiomiopatie. Littleton, Colo: PSG.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficienţă cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557-1562.

Kostis, JB, Davis, BR, Cutler, J., şi colab. (1997). Prevenirea insuficienţei cardiace prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele în vârstă cu hipertensiune arterială sistolica izolată. Grupul de cercetare cooperativă SHEP. JAMA, 278, 212-216.

Papaemetriou, V., Devereux, RB, Narayan, P., et al. (2001). Efecte similare ale hipertensiunii sistolice izolate şi combinate asupra geometriei şi funcţiei ventriculului stâng: studiul LIFE. Am JHypertens, 14, 768-774.

Hunt, SA, Abraham, WT, Casey Jr., DE, et al. (2005). Actualizarea ghidului ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţiei Americane de Inimă Task Force privind ghidurile de practică (comitetul de redactare pentru a actualiza ghidurile din 2001 pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace). J Am Coll Cardiol, 46, e1-e82.

Kupari, M., Lindroos, M., Iivanainen, AM, et al. (1997). Insuficienţa cardiacă congestivă la bătrâneţe: prevalenţă, mecanisme şi prognostic pe 4 ani în studiul de îmbătrânire de la Helsinki. J Intern Med, 241, 387-394.

Mathew, J., Davidson, S., Narra, L., et al. (1996). Etiologia şi caracteristicile insuficienţei cardiace congestive la negrii. Am J Cardiol, 78, 1447-1450.

Schernthaner, G. (1996). Mortalitatea şi morbiditatea cardiovasculară în diabetul zaharat de tip 2. Diabetes Res Clin Pract, 31, S3-S13.

Factor, SM, Broczuk, A., Charron, MJ şi colab. (1996). Alterări miocardice în diabet şi hipertensiune arterială. Diabetes Res Clin Pract, 31, S133-S142.

Factor, AM, Minase, T., & Sonnenblick, EH (1980). Caracteristicile clinice şi morfologice ale cardiomiopatiei hipertensive-diabetice umane. Am Heart J, 99, 446-448.

Giles, TD şi Sander, GE (1989). Boala miocardică la diabeticul hipertensiv. Am J Med, 87 (supliment A), 23S-28S.

Olubodun, JO şi Lawal, SO (1996). Consumul de alcool şi insuficienţa cardiacă la hipertensivi. Int J Cardiol, 53, 81-85.

Grossman, W., Jones, D. şi McLaurin, LP (1975). Stresul pe perete şi modelele de hipertrofie în ventriculul stâng uman. J Clin Invest, 56, 56-64.

de Simone, G., Pasanisi, F., & Contaldo, F. (2001). Legătura factorilor nonhemodinamici cu determinanţii hemodinamici ai hipertrofiei ventriculare stângi. Hipertensiune arterială, 38, 13-18.

Kostis, JB, Lawrence-Nelson, J., Ranjan, R., et al. (2001). Asocierea presiunii crescute a pulsului cu dezvoltarea insuficienţei cardiace în SHEP. Hipertensiunea sistolică la vârstnici (SHEP) Cooperative Research Group. Am J Hypertens, 14, 798-803.

Burch, GE, Ray, CT şi Cronvich, JS (1952). Anumite particularităţi mecanice ale pompei umane în stări normale şi bolnave. Circulation, 5, 504-513.

Vasan, RS, Larson, MG, Benjamin, EF şi colab. (1997). Dilataţia ventriculară stângă şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă la persoanele fără infarct miocardic. N Engl J Med, 336, 1350-1355.

Zak, R. (1974). Dezvoltarea şi capacitatea de proliferare a celulelor musculare cardiace. Circ Res, 35, 17-26.

Vasan, RS, & Levy, D. (1996). Rolul hipertensiunii arteriale în patogeneza insuficienţei cardiace. O privire de ansamblu mecanicistică clinică. Arch Intern Med, 156, 1789-1796.

Echeverria, HH, Bilsker, MS, Myerburg, RJ şi colab. (1983). Insuficienţă cardiacă congestivă: perspective ecocardiografice. Am J Med, 75, 750-755.

Kitzman, DW, Higginbotham, MB, Cobb, FR, şi colab. (1991). Intoleranţa la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolica ventriculară stângă păstrată: eşecul mecanismului Frank-Starling. J Am Coll Cardiol, 17, 1065-1072.

Izumo, S., Nadal-Ginard, B., & Mahdavi, V. (1988). Inducerea protooncogenei şi reprogramarea expresiei genei cardiace produse de suprasolicitarea presiunii. Proc Natl Acad Sci USA, 85, 339-343.

Schwartz, K., de la Bastie, D., Bouvert, P., et al. (1986). ARNm-urile actinei muşchilor alfa-scheletici se acumulează în inimile de şobolan adulţi hipertrofiate. Circ Res, 59, 551-555.

Gardner, DG, Deschepper, CF, Ganong, WF şi colab. (1986). Expresia extra-atrială a genei pentru factorul natriuretic atrial. Proc Natl Acad Sci USA, 83, 6697-6701.

Sugden, PH, Fuller, SJ, et al. (1997). Biologia celulară şi moleculară a miocardului: creştere şi hipertrofie. În PA Poole-Wilson, WS Colucci şi BM Massie (eds.), Insuficienţa cardiacă: principii ştiinţifice şi practică clinică. New York: Churchill Livingstone.

Sugihara, N., Genda, A., Shimizu, M., et al. (1988). Disfuncţia diastolică şi relaţia ei cu fibroza miocardică în hipertensiunea esenţială. J Cardiol, 18, 353-361.

**444 35. Martos, R., Baugh, J., Ledwidge, M., et al. (2007). Insuficienţă cardiacă diastolică: dovezi ale**

creşterea turnover-ului miocardic de colagen legat de disfuncţia diastolică. Circulation, 115(7), 888-895.

I 36. Weber, KT, Sun, Y., & Guarda, E. (1994). Remodelarea structurală în bolile de inimă hipertensive şi rolul hormonilor. Hipertensiune arterială, 23, 869-877.

|p A 37. Mottram, PM, Haluska, B., Leano, R., et al. (2004). Efectul antagonismului aldosteronului asupra disfuncţiei miocardice la pacienţii hipertensivi cu insuficienţă cardiacă diastolică. Circulation, 110, 558-565.

Cn Zo 38. Linzbach, AJ (1960). Insuficienţa cardiacă din punct de vedere al anatomiei cantitative. Am J Cardiol, 5, 370-382.

Wachtell, K., Rokkedal, J., Bella, JN, et al. (2001). Efectul hipertrofiei electrocardiografice a ventriculului stâng asupra funcţiei sistolice a ventriculului stâng în hipertensiunea sistemică (studiul LIFE). Intervenţia cu losartan pentru efect. Am J Cardiol, 87, 54-60.

Devereux, RB, Pickering, TG şi Harshfield, GA (1983). Hipertrofia ventriculară stângă la pacienţii cu hipertensiune arterială: importanţa răspunsului tensiunii arteriale la stresul recurent regulat. Circulation, 68, 470-476.

Devereux, RB, Bella, J., Boman, K., et al. (2001). Geometria ventriculară stângă ecocardiografică la pacienţii hipertensivi cu hipertrofie electrocardiografică a ventriculului stâng: studiul LIFE. Presa de sânge, 10, 74-82.

Julius, S., Li, Y., Brant, D., et al. (1989). Episoadele presoare neurogenice nu reuşesc să provoace hipertensiune, dar induc hipertrofie cardiacă. Hipertensiune arterială, 13, 422-429.

Cavallini, MC, Roman, MJ, Pickering, TG, et al. (1995). Hipertensiunea de haină albă este asociată cu boala arterială sau hipertrofia ventriculară stângă? Hipertensiune arterială, 26, 413-419.

Kuwajima, I., Suzuki, Y., Jujisawa, A., et al. (1993). Hipertensiunea de haină albă este nevinovată? Structura şi funcţia inimii la vârstnici. Hipertensiune arterială, 21, 836-844.

Palmieri, V., Wachtell, K., Gerdts, E., et al. (2001). Funcţia ventriculară stângă şi caracteristicile hemodinamice ale hipertrofiei ventriculare stângi inadecvate la pacienţii cu hipertensiune arterială sistemică: studiul LIFE. Am Heart J, 141, 784-791.

Gandhi, SK, Powers, JC, Momeir, AM şi colab. (2001). Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiunea arterială. N Engl J Med, 344, 56-59.

Fouad-Tarazi, FM (1994). Disfuncţia diastolică a ventriculului stâng în hipertensiune arterială. Curr Opin Cardiol, 9, 551-560.

Devereux, RB şi Roman, MJ (1995). Hipertrofia cardiacă hipertensivă: caracteristici fiziopatologice şi clinice. În JH Laragh şi BM Brenner (eds.), Hipertensiune arterială: fiziopatologie, diagnostic. si management. New York: Raven Press.

Houghton, JL, Frank, MF, Carr, AA şi colab. (1990). Relaţii între afectarea rezervei de flux coronarian, hipertrofia ventriculară stângă şi defecte de perfuzie a taliului la pacienţii hipertensivi fără boală coronariană obstructivă. J Am Coll Cardiol, 15, 43-51.

Pfeffer, MA, & Braunwald, E. (1990). Remodelarea ventriculară după infarctul miocardic: observaţii experimentale şi implicaţii clinice. Circulation, 81, 1161-1172.

Nolan, SE, Mannisi, JA, Bush, DE, et al. (1988). Postsarcina crescută agravează expansiunea infarctului după infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol, 12, 1318-1325.

Rabkin, SW, Mathewson, FAL şi Tate, RB (1977). Prognosticul după infarctul miocardic acut: relaţia cu valorile tensiunii arteriale înainte de infarct într-un studiu cardiovascular prospectiv. Am J Cardiol, 40(4), 604-610.

Christensen, DJ, Ford, M. şi Reading, J. (1977). Efectul hipertensiunii asupra rupturii miocardice după infarct miocardic acut. Cufăr, 72, 618-622.

Schuster, EH şi Bulkley, BH (1979). Expansiunea infarctului miocardic transmural: un factor fiziopatologic în ruptura cardiacă. Circulaţie, 60, 1532-1538.

Kannel, WB, Hjortland, M., & Castelli, WP (1974). Rolul diabetului zaharat în insuficienţa cardiacă congestivă: studiul Framingham. Am J Cardiol, 34, 29-34.

Zarich, SW, Arbuckle, BE, Cohen, LR şi colab. (1988). Anomalii diastolice la pacientii diabetici tineri asimptomatici evaluate prin ecocardiografie Doppler pulsata. J Am Coll Cardiol, 12, 114-120.

Hunt, SA, Abraham, WT, Casey, Jr., DE, et al. (2005). Actualizarea ghidului ACC/AHA2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force privind ghidurile de practică (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile din 2001 pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace). J Am Coll Cardiol 46, e1-e82.

Hebert, PR şi Moser, M. (1993). Mayer, el al. Dovezi recente privind terapia medicamentoasă a hipertensiunii arteriale uşoare până la moderate şi a riscului scăzut de boală coronariană. Arch Intern Med, 153(5), 578-581.

Moser, M., & Herbert, PR (1996). Prevenirea progresiei bolii, a hipertrofiei ventriculare stângi şi a insuficienţei cardiace congestive în studiile de tratament al hipertensiunii arteriale. J Am Coll Cardiol, 27, 1214-1218.

Dahlof, B., Lindholm, LH, Hannson, L., şi colab. (1991). Morbiditatea şi mortalitatea în studiul suedez la pacienţii vârstnici cu hipertensiune arterială (STOP-hipertensiune arterială). Lancet, 338, 1281-1285.

Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP. (1991). Prevenirea accidentului vascular cerebral prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele vârstnice cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Rezultatele finale ale programului de hipertensiune sistolică la vârstnici (SHEP). JAMA, 266, 3255-3264.

Doyle, AE (1988). Hipertensiunea arterială predispune la boli coronariene? Dovezi epidemiologice şi experimentale contradictorii. Am J Hypertens, 1, 319-324.

Yusuf, S., Thom, T., & Abbott, RD (1989). Modificări în tratamentul hipertensiunii arteriale şi a mortalităţii insuficienţei cardiace congestive în Statele Unite. Hipertensiune arterială, 13(suppl. I), I74-I79.

Psaty, BM, Smith, NL, Siscovick, DS şi colab. (1997). Rezultatele asupra sănătăţii asociate cu terapiile antihipertensive utilizate ca agenţi de primă linie. O revizuire sistematică şi metaanaliză. JAMA, 277, 739-745.

Verdecchia, P., Schillaci, G., Borgioni, C., et al. (1998). Semnificaţia prognostică a modificărilor în serie ale masei ventriculare stângi în hipertensiunea esenţială. Circulaţie, 97, 48-54.

Dahlof, B., Devereux, RB, Kjeldson, SE, et al. (2002). Morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară în intervenţia losartan pentru reducerea obiectivului în studiul hipertensiunii arteriale (LIFE): un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet, 359, 995-1003.

Verdecchia, P., Staessen, JA, Angeli, F., et al. (2009). Controlul obişnuit versus strict al tensiunii arteriale sistolice la pacienţii nediabetici cu hipertensiune arterială (CARDIO-SIS): un studiu randomizat deschis. Lancet, 374, 525-533.

Liebson, PR, Grandits, GA, Dianzumba, S., et al. (1995). Comparaţia a cinci monoterapii antihipertensive şi placebo pentru modificarea masei ventriculare stângi la pacienţii care primesc terapie nutriţional-igienică în tratamentul hipertensiunii uşoare (TOMHS). Circulation, 91, 698-706.

Dahlof, B., Pennert, K., & Hannson, L. (1992). Inversarea hipertrofiei ventriculare stângi la pacienţii hipertensivi. O meta-analiză a 109 studii de tratament. Am J Hypertens, 5, 95-110.

Cruickshank, JM, Lewis, J., Moore, V., et al. (1992). Reversibilitatea hipertrofiei ventriculare stângi prin diferite tipuri de terapie antihipertensivă. J Hum Hypertens, 6, 85-90.

Schmieder, RE, Martus, P., & Klingbeil, A. (1996). Inversarea hipertrofiei ventriculare stângi în hipertensiunea esenţială. O meta-analiză a studiilor duble randomizate. JAMA, 275, 1507-1513.

Law, MR, Morris, JK şi Wald, NJ (2009). Utilizarea medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale în prevenirea bolilor cardiovasculare: meta-analiză a 147 de studii randomizate în contextul aşteptărilor din studiile epidemiologice prospective. BMJ, 338, 1245-1253.

McEniery, CM, Yasmin, McDonnell B, et al. (2008). Presiunea centrală: variabilitatea şi impactul factorilor de risc cardiovascular: studiul colaborativ Anglo-Cardiff II. Hipertensiune arterială, 51(6), 1476-1482.

Mackenzie, IS, McEniery, CM, Dhakam, Z., şi colab. (2009). Comparaţia efectelor agenţilor antihipertensivi asupra tensiunii arteriale centrale şi a rigidităţii arteriale în hipertensiunea sistolica izolată. Hipertensiune arterială, 54(2), 409-413.

Cockcroft, JR, Chowienczyk, PJ, Brett, SE şi colab. (1995). Nebivololul vasodilata vascularizaţia antebraţului uman: dovezi pentru un mecanism dependent de L-arginina/NO. J Pharmacol Exp Ther, 274, 1067-1071.

Pederson, ME şi Cockcroft, JR (2007). Beta-blocantele vasodilatatoare. Curr Hypertens Rep, 9(4), 269-277.

Roman, MJ, Devereux, RB, Kizer, JR, et al. (2007). Presiunea centrală se leagă mai puternic de boala vasculară şi de rezultat decât presiunea brahială: studiul inimii puternice. Hipertensiune arterială, 50(1), 197-203.

Williams, B., Lacy, PS, Thom, SM şi colab. (2006). Impactul diferenţial al medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale asupra presiunii aortice centrale şi a rezultatelor clinice: principalele rezultate ale studiului de evaluare a funcţiei arterei conducte (CAFE). Circulation, 113(9), 1213-1225.

Guerin, AP, Blacher, J., Pannier, B., et al. (2001). Impactul atenuării rigidităţii aortei asupra supravieţuirii pacienţilor cu insuficienţă renală în stadiu terminal. Circulation, 103(7), 987-992.

Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie. (1998). Controlul strict al tensiunii arteriale şi riscul de complicaţii macrovasculare şi microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 38. BMJ, 317(7160), 703-713.

Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie. (1998). Eficacitatea atenololului și captoprilului în reducerea riscului de complicații macrovasculare și microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 39. BMJ, 317(7160), 713-720.

Howard, BV, Roman, MJ, Devereux, RB și colab. (2008). Efectul țintelor mai scăzute pentru tensiunea arterială și colesterolul LDL asupra aterosclerozei în diabet: studiul randomizat SANDS. JAMA, 299(14), 1678-1689.

Staessen, JA, Fagard, R., Thijs, L., et al. (1997). Comparație randomizată dublu-orb a placebo și a tratamentului activ pentru pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Lancet, 350, 757-764.

Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, SG, et al. (1998). Efectele scăderii intense a tensiunii arteriale și a aspirinei cu doze mici la pacienții cu hipertensiune arterială: principalele rezultate ale studiului randomizat pentru tratamentul optim al hipertensiunii arteriale (HOT). Lancet, 351, 1755-1762.

Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. (2000). Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc crescut. N Engl J Med, 342, 145-153.

Yusuf, S., Pfeffer, MA, Swedberg, K., și colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiune de ejecție a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. Lancet, 362, 777-781.

Massie, BM, Carson, PE, McMurray, JJ și colab. (2008). Irbesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție conservată. N Engl J Med, 359, 2456-2467.

Solomon, SD, Janardhanan, R., Verma, A., și colab. (2007). Efectul blocării receptorilor de angiotensină și al medicamentelor antihipertensive asupra funcției diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială și disfuncție diastolică: un studiu randomizat. Lancet, 369(9579), 2079-2087.

Ofițerii și coordonatorii ALLHAT pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT (2002). Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu versus diuretic: tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). JAMA, 288, 2981-2997.

Ofițerii și coordonatorii ALLHAT pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT (2002). Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu vs diuretic: tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). JAMA, 288, 2981-2997.

Grupul de lucru pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace cronice al Societăţii Europene de Cardiologie. (2005). Ghid pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace cronice: rezumat (actualizare 2005). Eur Heart J, 26, 1115-1140.

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009). Actualizare focalizată 2009: Ghidurile ACCF/AHA pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace la adulţi: un raport al Fundaţiei Americane de Cardiologie/Asociaţiei Americane a Inimii grupului de lucru privind gestionarea practică a insuficienţei cardiace dezvoltat în colaborare cu Societatea Internaţională pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor. J Am Coll Cardiol, 53, 1343-1382.

Parving, HH, Lehnert, H., Brochner-Mortensen, J., şi colab. (2001). Efectul irbesartanului asupra dezvoltării nefropatiei diabetice la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med, 345(12), 870-878.

Chobanian, AV, Bakris, GL, Black, HR şi colab. (2003). Al şaptelea raport al comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. JAMA, 289(19), 2560-2572.

Moser, M., & Hebert, PR (1996). Prevenirea progresiei bolii, a hipertrofiei ventriculare stângi şi a insuficienţei cardiace congestive în studiile de tratament pentru hipertensiune arterială. J Am Coll Cardiol, 27, 1214-1218.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). Actualizare focalizată 2009: Ghidurile ACCF/AHA pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace la adulţi: un raport al Fundaţiei Americane de Cardiologie/Asociaţiei Americane de Inimă grup de lucru privind ghidurile de practică (grup de redactare din 2009 pentru a revizui noi dovezi şi a actualiza ghidurile din 2005 pentru managementul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică, scris în numele comisiei de redactare a insuficienţei cardiace din 2005). Tiraj, 119, 1977-2057.

## CAPITOLUL 29

Boala cardiacă valvulară devine o cauză din ce în ce mai frecventă a insuficienţei cardiace congestive. Date demografice recente din New York City demonstrează că, în timp ce internările din cauza bolii coronariene au scăzut în ultimul deceniu, internările pentru tratamentul bolilor cardiace valvulare au crescut progresiv.1 Acest lucru s-a întâmplat în primul rând deoarece boala valvulară cardiacă în cultura occidentală de astăzi este adesea o consecinţă a îmbătrânirii şi populaţia noastră îmbătrânește. În timp ce incidenţa bolii valvulare din cauza febrei reumatice a scăzut dramatic, atât stenoza aortică, cât şi regurgitarea mitrală au crescut odată cu îmbătrânirea populaţiei. O incidenţă persistentă de fond a endocarditei infecţioase adaugă cazuri suplimentare de insuficienţă aortică şi mitrală.

Toate bolile cardiace valvulare imprimă o sarcină hemodinamică ventriculului stâng şi/sau drept. Dacă această sarcină este severă şi acută, sau severă şi prelungită, provoacă

insuficienţă cardiacă şi deces. Importanţa bolii valvulare este sporită şi mai mult, deoarece recunoaşterea şi gestionarea adecvată a acestor boli îndepărtează supraîncărcarea hemodinamică şi poate fie prevenirea, fie inversa sindromul de insuficienţă cardiacă, o situaţie rară în domeniul insuficienţei cardiace, unde majoritatea bolilor care o provoacă conferă disfuncţie sistolică şi/sau diastolică persistentă.

În paginile următoare, fiecare boală cardiacă valvulară va fi abordată cu privire la mecanismele prin care suprasolicitarea hemodinamică acută şi cronică duce la insuficienţă cardiacă, opţiunile medicale şi chirurgicale pentru tratarea insuficienţei cardiace şi momentul adecvat al intervenţiei, astfel încât să se prevină apariţia sau cel puţin să devină permanentă insuficienţa cardiacă.

Insuficienţă aortică

*Insuficienţă aortică acută*

Insuficienţa aortică acută, cum ar putea apărea ca urmare a perforaţiei unei foiţe aortice de către endocardita infecţioasă, este de obicei o urgenţă chirurgicală. Hemodinamica insuficienţei aortice acute este demonstrată în Figura 29-1.2 În timp ce clinicianul este obişnuit să găsească o multitudine de semne hiperdinamice produse de insuficienţa aortică cronică, acestea sunt de obicei absente în boala acută. În insuficienţa aortică cronică, hipertrofia excentrică permite ventriculului să genereze volumul stroke total crescut pentru a compensa ceea ce este regurgitat. Acest volum total mare este evacuat în aortă, unde produce o presiune a pulsului lărgit şi o circulaţie hiperdinamică responsabilă pentru pulsul Corrigan, semnul de Musset, pulsul Quincke etc. Cu toate acestea, în boala acută, dilatarea ventriculului stâng (LV) nu s-a dezvoltat şi, prin urmare, insuficienţa aortică acută provoacă o creştere mică a volumului sistologic total, o scădere bruscă a presiunii şi o scădere a presiunii înainte a sistemului. În acelaşi timp, fluxul înapoi în ventriculul stâng întinde sarcomerei spre maxim. Această suprasarcină de volum permite ventriculului să genereze o forţă crescută prin mecanismul Frank Starling, dar expune şi ventriculului mic nepregătit la o creştere mare a presiunii diastolice. În timp ce plămânii sunt parţial protejaţi de această presiune crescută prin preînchiderea valvei mitrale, ventriculul nu este. Gradientul de antrenare pentru generarea fluxului sanguin coronarian este presiunea diastolică aortică minus presiunea de umplere a VS (care comprimă endocardul prevenind afluxul coronarian.) După cum se poate observa în Figura 29-2, aceste presiuni pot deveni egale la jumătatea diastolei, reducând fluxul sanguin coronarian, la rândul său, ducând la ischemia miocardică şi, deşi, aceasta nu se dovedeşte a ischemiei miocardice. secvenţă de evenimente care generează adesea un curs rapid descendent, astfel încât un pacient cu insuficienţă aortică acută poate trece de la o decompensare uşoară la moarte în câteva ore. Terapia medicală este adesea fără niciun rezultat. Vasodilatatoare, care

duce la dezvoltarea hipertrofiei excentrice în care sarcomerei aşezaţi în serie măresc lungimea miocitelor individuale. Lungimea crescută a miocitelor duce la creşterea

volumului VS, permițând creșterea volumului total de stroke. Acest mecanism poate fi destul de eficient, permițând pacientului cu insuficiență aortică cronică severă să fie total asimptomatic. Într-adevăr, pacienții tineri care au dezvoltat boala din endocardită se pot angaja adesea în activități sportive (deși

aceasta este contraindicată dacă există o dilatare substanțială a ventriculului stâng) fără simptome. În același timp, mărimea ventriculară crescută permite ca volumul regurgitant să fie acomodat la o presiune de umplere mai mică, ameliorând sau prevenind la rândul său simptomele de congestie care se observă în insuficiența aortică acută când ventriculul este mic (Figura 29-3).2 În consecință, insuficiența aortică severă poate fi extrem de bine compensată cu o presiune normală de umplere înainte. După cum s-a menționat anterior, volumul vascular cerebral mare produs în insuficiența aortică determină o presiune mare a pulsului și hipertensiune arterială sistolică. Astfel, există un element de postîncărcare crescută observat în insuficiența aortică care nu este prezent în insuficiența mitrală.7 Această postîncărcare crescută duce la un element de hipertrofie concentrică în plus față de hipertrofia excentrică generată de supraîncărcarea de volum.8 Hipertrofia concentrică ajută la normalizarea stresului peretelui sistolic, permițând fracțiunii de ejecție (FE) să fie normală. Cu toate acestea, pe măsură ce boala progresează, acest mecanism poate deveni inadecvat pentru a normaliza stresul, stresul peretelui crește, iar fracția de ejecție este redusă.9 În acest moment, simptomele se pot dezvolta deoarece disfuncția sistolice generată de stresul crescut al peretelui sistolic plasează ventriculul pe o porțiune mai mare a relației sale de volum de presiune operațională. În plus, hipertrofia concentrică care se dezvoltă diminuează funcția diastolică, contribuind și mai mult la sindromul de insuficiență cardiacă. Pe lângă încărcarea anormală, care ajută la generarea sindromului de insuficiență cardiacă, poate interveni și disfuncția musculară. Mecanismele disfuncției miocardice nu sunt încă bine elaborate pentru insuficiența aortică. Cu toate acestea, se știe că fluxul sanguin coronarian, în special către endocard, este redus la acești pacienți. Astfel, ischemia în special în timpul efortului poate contribui la sindrom.10 Într-un model de iepure important de insuficiență aortică, depunerea crescută a matricei extracelulare duce la creșterea rigidității miocardice și la distrugerea miocitelor, contribuind astfel atât la disfuncția diastolică, cât și la cea sistolică. iar ambele în mod evident ar putea duce respectuos la disfuncții diastolice și sistolice.12

Managementul insuficienței cardiace congestive în insuficiența aortică

Evitarea CHF

Insuficiența aortică este o problemă mecanică, care pune o suprasolicitare asupra miocardului. Această problemă mecanică poate fi corectată prin înlocuirea supapei sau ocazional prin supapă

**FIGURA 29-4 Importanța simptomelor. Indiferent dacă fracția de ejecție a fost normală (panoul din stânga) sau redusă (panoul din dreapta), supraviețuirea la**

**pacienţii cu regurgitare aortică a fost influenţată cel mai mult de severitatea simptomelor. (De la Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, et al. Chirurgie pentru insuficienţa aortică la femei: indicaţii şi rezultate contrastante în comparaţie cu bărbaţii. Circulation 1996;94:2472-2478.)**

repara. Supravegherea atentă a pacientului cu insuficienţă aortică permite ca această corecţie să apară înainte ca leziunile musculare ireversibile să se dezvolte şi, de asemenea, la timp pentru a permite o speranţă de viaţă normală după înlocuirea valvei. Mai mult, pe măsură ce tehnicile chirurgicale şi valvulele protetice s-au îmbunătăţit, riscul acestora a scăzut - făcând timpul mai devreme al intervenţiei chirurgicale progresiv mai atractiv, deoarece pe măsură ce riscul scade, beneficiul creşte.

**Simptome. Odată ce chiar şi simptomele uşoare ale insuficienţei cardiace congestive se dezvoltă în insuficienţa aortică cronică, prognosticul se înrăutăţeşte, aşa cum se arată în Figura 29-4.13. Deşi pare intuitiv că simptomele de la boala valvulară ar avea aceleaşi implicaţii ca şi cele ale altor tipuri de boli cardiace, riscul mai mare de valve protetice şi intervenţii chirurgicale cu decenii în urmă a generat o strategie chirurgicală inevitabilă. De obicei, pacienţii nu au fost operaţi până când simptomele lor au fost mult avansate. Cu toate acestea, odată ce cascada dăunătoare a insuficienţei cardiace congestive a fost iniţiată, se poate aştepta un curs descendent până când acea cascadă este oprită. Din fericire, în boala valvulară, cascada poate fi inversată şi prognosticul restabilit la normal. Astfel, chiar şi simptomele uşoare sunt o indicaţie pentru intervenţia mecanică în această boală, mai ales în lumina tehnicilor chirurgicale moderne îmbunătăţite.**

Disfuncţie ventriculară stângă asimptomatică

În timp ce mulţi pacienţi dezvoltă simptome atunci când disfuncţia VS se dezvoltă sau poate deveni simptomatică chiar înainte de a exista semne obiective de disfuncţie VS, alţi pacienţi rămân asimptomatici în ciuda disfuncţiei VS. Lipsa simptomelor poate rezulta din negare sau din factori necunoscuţi care limitează percepţia de către pacient. Cu toate acestea, este general acceptat că unii pacienţi pot rămâne asimptomatici în ciuda disfuncţiei contractile relativ avansate. Pentru a preveni ca disfuncţia să devină ireversibilă, aceasta trebuie detectată şi corectată în timp util. Figura 29-5 demonstrează că, chiar dacă s-a dezvoltat o disfuncţie VS destul de avansată, aceasta revine la normal dacă corecţia are loc în decurs de 15 luni de la debut.14 Deoarece, prin definiţie, pacientul luat în considerare este asimptomatic, clinicianul are nevoie de un alt instrument decât plângerea pacientului pentru a-l alerta că disfuncţia se dezvoltă. În prezent, supravegherea ecocardiografică este tehnica standard pentru depistarea precoce a disfuncţiei VS, deşi este posibil ca în viitor peptida natriuretică cerebrală (BNP) sau alte examinări serologice să fie determinate a fi utile. Mai multe studii au examinat markerii ecocardiografici asociaţi cu un rezultat slab faţă de cel bun după intervenţie chirurgicală. Acestea pot fi rezumate cel mai simplu ca afirmând că atunci când fracţia de ejecţie scade sub 0,50 sau când dimensiunea sistolica finală depăşeşte 50 până la 55 mm, rezultatul postchirurgical este redus.

După intervenţia chirurgicală, fracţia de ejecţie se îmbunătăţeşte de obicei dacă a fost redusă preoperator. După cum sa menţionat, acest lucru este valabil mai ales dacă corectarea leziunii mecanice este asigurată în termen de 15 luni de la debutul disfuncţiei VS. Îmbunătăţirea funcţiei este bazată pe o scădere a postsarcinii, deoarece atât presiunea, cât şi termenii de rază ai ecuaţiei La Place (stres = presiune x rază/2x grosime) sunt reduse în urma intervenţiei chirurgicale şi, de asemenea, datorită îmbunătăţirii funcţiei miocardice.9 Îmbunătăţirea funcţiei după intervenţie chirurgicală se bazează pe reducerea conţinutului de colagen şi îmbunătăţirea conţinutului de miozină.16

Terapie medicală

Deoarece insuficienţa aortică creşte postîncărcarea VS, agenţii de reducere a postîncărcării au fost utilizaţi în încercarea de a preveni apariţia disfuncţiei VS. Într-un studiu controlat, nifedipina în comparaţie cu digoxină a prevenit necesitatea intervenţiei chirurgicale, aşa cum este indicat de dezvoltarea simptomelor sau a disfuncţiei VS cu 2 până la 3 ani.17 Cu toate acestea, un studiu mai recent al pacienţilor randomizati care au primit nifedipină faţă de un placebo adevărat (în loc de digoxină), a folosit un al treilea braţ, enalaprilul, a găsit un beneficiu pentru vasodila.18. Astfel, Ghidurile AHA/ACC pentru managementul bolii valvulare cardiace au redus indicaţia de utilizare a vasodilatatoarelor în insuficienţa aortică de la o indicaţie de clasa 1 (benefică) la o indicaţie de clasa 2b (beneficiu incert).15 Cu toate acestea, la pacientul cu insuficienţă cardiacă datorată insuficienţei aortice la care nu se poate efectua intervenţia chirurgicală, tratamentul insuficienţei cardiace standard trebuie iniţiat.

În general, s-a susţinut că p-blocantele ar trebui să fie contraindicate în insuficienţa aortică. Se credea că încetinirea ritmului cardiac ar creşte perioada în care ar putea apărea regurgitarea, agravând supraîncărcarea de volum. Cu toate acestea, un raport recent sugerează că unii pacienţi cu insuficienţă aortică severă au beneficiat de fapt de p-blocante.19 Într-un studiu retrospectiv, pacienţii cu insuficienţă aortică care luau p-blocante au avut o supravieţuire îmbunătăţită în comparaţie cu cei care nu le-au primit. Majoritatea au avut insuficienţă cardiacă şi prezenţa bolii coronariene şi a hipertensiunii arteriale nu a explicat beneficiul blocării p. Deşi această constatare contravine înţelepciunii actuale şi trebuie confirmată, este posibil ca efectele benefice ale p-blocadei în insuficienţa cardiacă, în general, să depăşească potenţialul potenţial negativ al creşterii scurgerii diastolice în insuficienţa aortică. De asemenea, trebuie remarcat faptul că, în mod paradoxal, grupul cu p-blocare a avut de fapt ritmuri cardiace puţin mai rapide decât grupul neblocat şi a fost grupul cu cele mai rapide ritmuri cardiace care a beneficiat cel mai mult de p-blocare.

Disfuncţie ventriculară stângă foarte avansată

Adesea apare întrebarea: „A devenit vreodată disfuncţia ventriculară stângă atât de avansată încât operaţia este imposibilă?" După cum este indicat în Figura 29-5, chiar şi pacienţii cu fracţii de ejecţie foarte scăzute pot beneficia de înlocuirea valvei aortice, mai ales dacă disfuncţia VS a fost de scurtă durată. Astfel, nicio fracţie de ejecţie specifică nu oferă o limită care să interzică intervenţia chirurgicală, deşi, aşa cum se demonstrează în

Figura 29-6, fracţia de ejecţie scăzută are un impact negativ asupra prognosticului.20 Pare logic că, deoarece unul dintre mecanismele majore de îmbunătăţire după intervenţie chirurgicală este reducerea postsarcinii, absenţa excesului de postsarcină preoperator este un prognostic prost şi, prin urmare, un semn de prognostic sever şi o injecţie suficientă a pacientului. fracţie, care are, de asemenea, tensiune arterială sistolica scăzută, mai degrabă decât crescută, rezultatul poate fi redus. Prognosticul exact la astfel de pacienţi aşteaptă studii suplimentare.

Regurgitarea mitrală

Insuficienţă mitrală acută

În insuficienţa mitrală acută, cum ar putea apărea cu ruptura unei corde tendinee, are loc deschiderea bruscă a unei noi căi de ejecţie din ventriculul stâng. Această cale produce două consecinţe nedorite care duc la insuficienţă cardiacă congestivă. În primul rând, există supraîncărcare de volum a atriului stâng şi a ventriculului stâng nepregătite, deoarece fluxul regurgitant este însumat cu fluxul care se întoarce din venele pulmonare. Această supraîncărcare de volum creşte acut presiunea atrială stângă şi a VS diastolică, ducând la rândul său la congestie pulmonară şi dispnee. În acelaşi timp, debitul cardiac înainte este redus de cantitatea de flux pierdută prin regurgitare. După cum se arată în Figura 29-7, există o compensare parţială pentru această ofensă, deoarece supraîncărcarea de volum întinde sarcomerei existenţi în ventriculul stâng la maxim, crescând volumul diastolic terminal şi capacitatea de pompare a ventriculului stâng. Creşterea volumului telediastolic şi scăderea volumului telesistolic măresc volumul total de infarct, compensând parţial ceea ce se pierde prin regurgitare. Cu toate acestea, această creştere este inadecvată pentru a normaliza volumul stroke înainte. În acest caz, funcţia contractilă a VS este normală; fracţia de ejecţie este semnificativ crescută datorită condiţiilor favorabile de încărcare pe ventriculul stâng, totuşi, toate faţetele hemodinamice şi clinice ale insuficienţei cardiace congestive sunt prezente. Dacă leziunea regurgitantă este severă, volumul vascular cerebral redus duce la scăderea tensiunii arteriale în timp ce, în acelaşi timp, pacientul dezvoltă edem pulmonar. La astfel de pacienţi, vasodilatatoarele arteriale pot permite o creştere preferenţială a fluxului înainte în timp ce diminuează fluxul regurgitant, la rândul său îmbunătăţind situaţia hemodinamică.22 Cu toate acestea, dacă hipotensiunea arterială este deja prezentă, utilizarea vasodilatatoarelor poate scădea şi mai mult tensiunea arterială şi nu poate fi utilizată. În astfel de cazuri, pomparea cu balon intraaortic este utilizată pentru a menţine presiunea arterială medie, reducând în acelaşi timp postsarcina şi creşterea volumului stroke înainte până când poate fi efectuată corectarea chirurgicală a defectului.

Dacă regurgitarea acută este mai puţin severă, poate fi însoţită doar de simptome uşoare, care pot fi tratate cu succes cu diuretice. În prezent, problema este ceea ce constituie cel mai bun management la pacienţii care au fost asimptomatici printr-o terapie medicală relativ minimă. După cum se arată în Figura 29-7, hipertrofia cardiacă excentrică se poate dezvolta de-a lungul timpului, permiţând normalizarea volumului vascular cerebral. În acelaşi timp, mărirea camerei atriale şi ventriculare poate găzdui volumul regurgitant, rezultând o presiune de umplere normală şi astfel simptomele congestiei pulmonare sunt ameliorate.

Astfel de pacienţi pot rămâne asimptomatici luni sau ani, evitând astfel intervenţia chirurgicală cardiacă. Cu toate acestea, un studiu a constatat că câţiva astfel de pacienţi deveniţi asimptomatici prin terapia medicală pot fi expuşi riscului de moarte subită, deşi asimptomatici.23-24 Astfel, dacă terapia medicală de succes este de fapt benefică sau dacă pur şi simplu maschează riscul potenţial de moarte subită, aşteaptă studii suplimentare.

Normal

(N)

70 ml

LA

25 mm Hg

70 ml

EDV 170

ESV 30

RM acut (AMR)

CH 29

RM compensat cronic (CCMR)

**tu**

**3**

**?**

**c"**

**SV**

IZ> pj o

**o**

**o**

**i**

**< c_ p**

p)

**C**

**FIGURA 29-7 Fiziologia normală (panoul stâng) este comparată cu cea a insuficienței mitrale acute (MR) și a insuficienței mitrale cronice compensate (panoul din dreapta). În RM acută, supraîncărcarea volumului crește volumul telediastolic (EDV), în timp ce noua cale de ejecție în atriul stâng (LA) reduce postsarcina, reducând la rândul său volumul telesistolic. Acești factori măresc volumul total de stroke, dar nu suficient pentru a compensa ceea ce se pierde prin regurgitare; astfel, volumul cursei înainte este redus. Supraîncărcarea de volum a atriului stâng mic și a ventriculului stâng crește presiunea atrială stângă, ducând la congestie pulmonară. În RM compensată cronică (panoul din dreapta), se dezvoltă hipertrofia excentrică, permițând o creștere atât a volumului de stroke total cât și înainte; camerele din stânga mărite acum găzduiesc suprasarcina de volum la presiune de umplere mai mică. CF, functie contractila; EF, fracția de ejecție; ESS, stres end-sistolic; ESV, volumul**

**telesistolic; FSV, volumul de cursă înainte; RF, fracţiune regurgitantă; SL, lungimea sarcomerului. (Din Carabello B. Regurgitarea mitrală: principii fiziopatologice de bază. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1988;57:53-58.)**

Regurgitarea mitrală cronică

Se pare că regurgitarea mitrală moderată poate fi tolerată ani de zile sau poate la infinit. În studiile la pacienţii supuşi înlocuirii valvei mitrale pentru insuficienţă mitrală, fracţia de regurgitare depăşeşte aproape întotdeauna 50%.

Într-un model câine de regurgitare mitrală care provoacă disfuncţie miocardică, există o recuperare aproape completă a funcţiei dacă repararea valvei mitrale reduce fracţia de regurgitare la mai puţin de 35%.25 Astfel, se pare că necesită o fracţiune de regurgitare între 40% şi 50% pentru a crea şi menţine disfuncţia VS. Figura 29-7 demonstrează că mecanismul compensator major pentru regurgitarea mitrală este dezvoltarea hipertrofiei cardiace excentrice. Aici miocitele individuale adaugă sarcomere în serie, astfel încât celula individuală devine mai lungă, crescând volumul ventricular. În plus, supraîncărcarea volumului determină întinderea sarcomerului, crescând preîncărcarea. Astfel, preîncărcarea crescută împreună cu funcţia contractilă normală a unui ventricul stâng mărit permite o creştere a volumului stroke total, crescând volumul stroke înainte spre normal. În acelaşi timp, mărirea atriului stâng şi a ventriculului stâng permite acomodarea volumului regurgitant la o presiune de umplere destul de normală. În această fază compensată de regurgitare mitrală, pacienţii ar putea fi complet asimptomatici chiar şi în timpul activităţilor viguroase. Trebuie remarcat, totuşi, că astfel de pacienţi pot avea activarea sistemului nervos adrenergic, care poate menţine atât funcţia contractilă, cât şi cea de pompare la niveluri normale, în ciuda disfuncţiei musculare intrinseci ascunse.20-27.

Dacă insuficienţa mitrală este severă, în cele din urmă apare o disfuncţie musculară. Deşi odată se credea că regurgitarea mitrală a fost bine tolerată pentru perioade prelungite de timp, acum este evident că majoritatea pacienţilor cu insuficienţă mitrală severă dezvoltă evenimente clinice adverse în decurs de 5 ani de la recunoaşterea bolii severe.28'29 Mecanismele acestei disfuncţii sunt acum în curs de elaborare. Atât într-un model experimental de regurgitare mitrală, cât şi la om, la nivelul muşchilor papilari se produce o pierdere a proteinelor contractile şi a elementelor contractile, reducând în mod evident funcţia musculară.30 A doua cauză a disfuncţiei musculare care se dezvoltă este o schimbare în relaţia forţă-frecvenţă astfel încât muşchiul dezvoltă mai puţină forţă cu forţa de vârf dezvoltată la o frecvenţă cardiacă mai lentă decât în mod normal. Aceste modificări implică faptul că anomaliile în manipularea calciului sunt la sursa disfuncţiei.31

În plus, hipertrofia care apare în regurgitarea mitrală este atât adaptativă, cât şi dezadaptativă. Este adaptiv deoarece permite camerei să pompeze o creştere a volumului total. Este dezadaptativ deoarece, pe măsură ce volumul creşte, şi termenul de rază din

ecuaţia La Place creşte, crescând astfel atât stresul sistolic, cât şi stresul diastolic. În timp ce insuficienţa mitrală este de obicei văzută ca o leziune care reduce postsarcina VS (şi o face în cazul insuficienţei mitrale acute), pe măsură ce raza creşte, postsarcina revine mai întâi la normal şi apoi chiar la niveluri mai mari decât cele normale atunci când s-a dezvoltat disfuncţia VS. Această anomalie a geometriei camerei contribuie şi mai mult la disfuncţia VS în regurgitarea mitrală cronică.32

Pe lângă modificările în geometria camerei observate anterior, hipertrofia care se dezvoltă în insuficienţa mitrală pare să fie calitativ diferită de cea care apare în suprasolicitarea presiunii. În supraîncărcarea presiunii VS, hipertrofia se acumulează în primul rând printr-o creştere a sintezei contractile

**450 proteine.33 Cu toate acestea, atât în modelele canine, cât şi în cele lapinine de regurgitare mitrală, hipertrofia pare să se acumuleze nu printr-o creştere a E a sintezei, ci mai degrabă printr-o scădere a ratei de degradare.34 Aceste modificări ar însemna că proteinele contractile din regurgitarea mitrală se transformă mai lent şi, prin urmare, sunt mai vechi decât în mod normal, ceea ce ar putea implica într-un fel funcţia CH în muşchi.**

Inversarea disfuncţiei ventriculare stângi în insuficienţa mitrală

Atât la om, cât şi la câine, corectarea insuficienţei mitrale poate duce la o îmbunătăţire a contractilităţii.35-30 Această îmbunătăţire este probabil dependentă de timp, deşi nu este clar în ce moment disfuncţia ventriculară este ireversibilă. De interes, o mare parte din disfuncţia VS care se dezvoltă în regurgitarea mitrală experimentală poate fi corectată şi prin iniţierea blocajului ^.37 Beneficiile blocajului ^ nu sunt acum surprinzătoare, având în vedere utilitatea lor în tratarea disfuncţiei contractile a cardiomiopatiei dilatative (vezi capitolele 24 şi 40). Se presupune că supraactivarea sistemului nervos adrenergic duce la leziuni miocardice şi această afectare poate fi corectată prin protejarea miocardului de catecolamine. Eficacitatea blocajului ^ la pacienţii cu insuficienţă mitrală nu a fost încă testată. Un raport recent la om arată că blocarea ^ a scăzut munca accidentului vascular cerebral, dar a crescut volumul accidentului vascular cerebral, mecanisme potenţiale prin care blocarea ^ ar putea fi benefică.38

### *Strategii pentru detectarea şi corectarea insuficienţei cardiace congestive în insuficienţa mitrală primară cronică*

Odată ce chiar şi simptomele uşoare ale insuficienţei cardiace congestive apar la pacientul cu insuficienţă mitrală cronică, prognosticul este redus.39 Astfel, pare clar că repararea sau înlocuirea valvei mitrale trebuie efectuată la debutul simptomelor. Nu există nicio dovadă că terapia medicală în acest moment al bolii este benefică, deşi nu s-au efectuat studii pe oameni cu p-blocante sau inhibitori de ace la o scară suficient de mare pentru a şti dacă aceste terapii ar putea fi benefice.

Ca și în cazul insuficienței aortice, pacienții cu insuficiență mitrală pot dezvolta disfuncție VS fără a dezvolta simptome. Odată ce fracția de ejecție scade sub 0O%39 sau odată ce ventriculul stâng nu se poate contracta la o dimensiune telesistolică de 45 mm40, prognosticul se înrăutățește (Figura 29-8). De fapt, date recente sugerează că, pentru ca FE să revină la normal postoperator, dimensiunea telesistolică nu trebuie să depășească 40 mm.41 Este probabil, prin urmare, ca acești markeri să indice prezența unei disfuncții musculare suficiente pentru a influența prognosticul. Astfel, intervenția chirurgicală a valvei mitrale trebuie efectuată atunci când fracția de ejecție scade la 00% sau când dimensiunea telesistolica crește până la 40 mm.15

În protejarea pacientului cu insuficiență mitrală de insuficiență cardiacă congestivă, este esențial ca în timpul intervenției chirurgicale să se păstreze tot, sau cel puțin o parte, aparatul valvei mitrale și conexiunile sale naturale.42-45 Este clar că aparatul valvei mitrale contribuie substanțial la contracția VS și la menținerea formei ventriculului stâng. Dacă aparatul este distrus, există o scădere substanțială și ireversibilă a performanței de ejecție în urma intervenției chirurgicale.42 Chiar dacă este introdusă o valvă protetică, conexiunile posterioare dintre mușchii papilari, corde și foița posterioară pot fi menținute, iar această cantitate de conservare este benefică pentru rezultat. intervenția chirurgicală este crucială, doar aproximativ 00% din valvele mitrale sunt reparate astăzi în Statele Unite. Într-adevăr, există o variație substanțială a ratei reparațiilor de la instituție la instituție, unele instituții raportând o rată de reparații de 95%.

Strategiile de control a insuficienței mitrale în mod mai puțin invaziv folosind repararea mitrală transcateter sunt în prezent supuse testării în studiile clinice. MitraClip (Evalve, Inc.) utilizează un sistem bazat pe cateter triaxial pentru a crea o mitrală cu orificiu dublu.

**FIGURA 29-8 Supraviețuirea după intervenția chirurgicală a valvei mitrale pentru insuficiența mitrală. Indiferent dacă se face repararea sau înlocuirea, supraviețuirea este excelentă atâta timp cât fracția de ejecție (FE) preoperatorie depășește 0,60. (Din Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, et al. Predicția ecocardiografică a supraviețuirii după corecția chirurgicală a insuficienței mitrale organice. Circulation 1994;90: 830-837.)**

valvă asemănătoare cu tehnica chirurgicală Alfieri. Studiile în curs de desfășurare privind repararea valvei endovasculare de la margine la margine (EVEREST II) și Studiul multicentric extins în lumea reală a sistemului Mitra-Clip (REALISM) sunt studii prospective, multicentre, randomizate pentru a evalua siguranța și eficacitatea unei abordări endovasculare în tratamentul regurgitării valvei mitrale cu ajutorul implantului mitralic-gov. Identificator: NCT00209274). Pacienții sunt randomizați 2:1 în brațele de studiu și, respectiv, de control. Obiectivele principale ale studiului sunt lipsa de intervenții chirurgicale pentru disfuncția valvulară, deces și insuficiență mitrală moderată până la

severă (3+) sau severă (4+) la 12 luni şi lipsa de evenimente adverse majore la 30 de zile sau externarea din spital, oricare dintre acestea este mai lungă. Studiul este dezvoltat pentru a arăta neinferioritatea eficacităţii MitraClip în comparaţie cu o strategie de tratament de reparare a valvei mitrale sau intervenţii chirurgicale de înlocuire. Studiul este, de asemenea, capabil să arate superioritatea siguranţei la 30 de zile a unei strategii de tratament endovascular cu MitraClip în comparaţie cu o strategie de tratament de reparare a valvei mitrale sau intervenţii chirurgicale de înlocuire. Deşi acest proces nu este recrutarea inimii

pacienţii cu insuficienţă în sine, pacienţii trebuie să fie simptomatici din cauza insuficienţei mitrale sau să aibă dovezi de disfuncţie VS.

Sistemul de reparare a pliantelor MOBIUS (Edwards, Inc.) este o altă tehnică de la margine la margine care utilizează o cusătură percutanată pentru a crea o valvă mitrală cu orificiu dublu.50 Există, de asemenea, câteva tehnici de anuloplastie directă care imită o procedură de anuloplastie chirurgicală, inclusiv sistemul Mitralign (Mitralign, Inc.), dispozitivul AccuCinch (Sistemul Corid) şi Delivech (QuantumCor). În plus, există tehnici de sinus coronarian transcateter care reduc dimensiunile septal-laterale ale inelului mitral folosind un dispozitiv de remodelare care este implantat în sinusul coronar. Mai multe sisteme, inclusiv dispozitivul MONARC (Edwards, Inc.), dispozitivul de anuloplastie mitrală percutanată (PTMA, Viacor) şi sistemul de contur mitral CARILLON (Dimensiuni cardiace) sunt în faza incipientă de testare. Rămâne de stabilit dacă aceste sisteme pot fi utilizate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi ventriculi dilataţi.

Insuficienţă mitrală secundară

Pe măsură ce funcţia sistolică se înrăutăţeşte la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică sau dilatativă, dilatarea ventriculară şi anomaliile de mişcare a peretelui duc frecvent la incompetenţă mitrală. În acest caz, la problema deja gravă a bolii primare se adaugă povara supraîncărcării de volum cauzată de regurgitare. Prezenţa RM funcţională agravează prognosticul insuficienţei cardiace.46 Dar ceea ce nu este sigur este dacă RM este cauza prognosticului înrăutăţit sau pur şi simplu un marker al funcţiei mai slabe ale VS. Implicaţiile exacte ale insuficienţei mitrale secundare şi managementul acesteia sunt în prezent supuse unei examinări intense (vezi şi capitolul 55). Într-un studiu seminal, corectarea chirurgicală a insuficienţei mitrale folosind o angioplastie inelară simplă a scăzut substanţial cantitatea de insuficienţă mitrală, a avut o rată de supravieţuire de 70% la un an şi a redus semnificativ volumele cardiace, în timp ce a îmbunătăţit fracţia de ejecţie.47 Cu toate acestea, urmărirea acestor pacienţi nu a găsit niciun beneficiu de supravieţuire în comparaţie cu terapia medicală48.

Stenoza aortică

Stenoza aortică acută

Apariţia stenozei aortice acute este limitată la funcţionarea defectuoasă bruscă a unei valve aortice protetice în care trombul sau alt material împiedică deschiderea corectă a foişoarelor valvei. Spre deosebire de stenoza aortică cronică în care obstrucţia la ieşire se dezvoltă treptat, permiţând ventriculului stâng timp pentru compensarea hipertrofică, în stenoza aortică acută obstrucţia bruscă creşte postsarcina şi afectează ejecţia ventriculului stâng. În funcţie de severitatea obstrucţiei, gradul de afectare poate varia de la uşoară la catastrofală. Singura terapie satisfăcătoare este eliberarea imediată a obstrucţiei prin înlocuirea protezei sau, dacă un cheag este cauza obstrucţiei, agenţii trombolitici au fost utilizaţi în siguranţă pentru dizolvarea trombului de pe valva aortică.51

Stenoza aortică cronică

Se dezvoltă puţine consecinţe hemodinamice pe măsură ce valva aortică se îngustează de la deschiderea sa normală la jumătate din aria sa normală a orificiului. Cu toate acestea, îngustarea suplimentară creează obstrucţie progresivă a fluxului VS, rezultând un gradient de presiune între ventriculul stâng şi aortă. Acest gradient reprezintă presiunea suplimentară pe care trebuie să o efectueze ventriculul stâng pentru a conduce sângele dincolo de valva stenotică. În general, este de acord că un răspuns adaptiv la această suprasarcină de presiune este dezvoltarea hipertrofiei concentrice VS.52-53 Examinând ecuaţia Laplace, atunci când presiunea din numărător este crescută, aceasta poate fi compensată prin creşterea grosimii peretelui la numitor. Astfel, chiar dacă există o creştere a presiunii VS, stresul pe perete poate rămâne normal şi postîncărcarea pe o fibră musculară individuală poate fi menţinută în intervalul normal în ciuda prezenţei stenozei aortice.

Cu toate acestea, în timp ce hipertrofia VS este adaptativă în unele cazuri de stenoză aortică, este dezadaptativă în altele. Chiar dacă cantitatea de hipertrofie care se dezvoltă este suficientă pentru a compensa presiunea crescută a VS, grosimea crescută a peretelui necesită o presiune de umplere mai mare pentru a dilata ventriculul la un volum dat decât dacă grosimea ar fi normală. Deşi caracteristicile muşchiului în hipertrofia concentrică pot fi normale, grosimea crescută impune disfuncţia diastolică. În plus, pe măsură ce supraîncărcarea de presiune devine mai severă şi mai prelungită, conţinutul de colagen al miocardului creşte, crescând în continuare rigiditatea ventriculară şi scăzând funcţia diastolică.54'55.

În ceea ce priveşte sistolă, aşa cum sa menţionat anterior, cantitatea de hipertrofie care se dezvoltă poate compensa exact suprasarcina de presiune pentru a menţine stresul normal. Cu toate acestea, la unii pacienţi, în special la bărbaţi, cantitatea de hipertrofie nu este adecvată pentru a normaliza stresul peretelui, stresul peretelui creşte, iar fracţia de ejecţie este deprimată.56'57 La alţi pacienţi, în special la femeile în vârstă, cantitatea de hipertrofie care se dezvoltă pare a fi peste cea necesară pentru normalizarea stresului. Stresul devine subnormal, iar funcţia ventriculară devine supranormală la nivelul camerei. Cu toate acestea, deşi funcţia sistolică este normală, sau chiar supranormală, funcţia diastolică este compromisă. Recent s-a atras atenţia asupra unui alt model de distribuţie musculară în stenoza aortică, cel al remodelării concentrice.58,59 La astfel de pacienţi are loc o creştere a

grosimii peretelui cu scăderea razei VS astfel încât normalizarea stresului are loc fără creşterea masei VS. Pacienţii cu acest tipar demonstrează o funcţie mai bună a VS decât cei cu hipertrofie VS. Cu toate acestea, astfel de pacienţi au şi volumul stroke redus, deoarece volumul diastolic al VS este redus. Acest lucru poate provoca simptome de insuficienţă cardiacă cu debit scăzut cu o fracţie de ejecţie normală.

Indiferent de efectele hipertrofiei în normalizarea sau eşecul de a normaliza stresul peretelui, funcţia muşchilor VS scade în cele din urmă. Mecanismele celulare care conduc la trecerea de la hipertrofia VS compensată la decompensată rămâne un subiect de investigare intensă.60 Au fost delimitate mai multe mecanisme, dar niciunul nu explică în întregime disfuncţia VS care este prezentă. În hipertrofia concentrică, în special cea care a fost dobândită la adulţi, fluxul sanguin coronarian către subendocard este redus mai ales în timpul activităţii.61 Astfel, este probabil ca ischemia subendocardică să joace un rol în disfuncţia VS a stenozei aortice, deşi există puţine dovezi că ischemia este prezentă în repaus. În cazul stenozei aortice în care stresul persistent ridicat al peretelui a fost creat de hipertrofie inadecvată, există o densificare a microtubulilor compromiţând o porţiune a citoscheletului inimii.62 Aceşti tubuli acţionează ca stenturi interne crescând încărcarea internă asupra miocitelor, inhibând contracţia VS. În alte circumstanţe, anomaliile în manipularea calciului par să facă parte din mecanismul care provoacă disfuncţia contractilă. În cele din urmă, în timp ce mulţi cred într-o tranziţie treptată de la hipertrofie normală la hipertrofie compensată la hipertrofie cu eşec, acest concept a fost recent contestat.63 Buermans şi colab. au descoperit că expresia genetică diferă la animalele cu hipertrofie destinate să dezvolte eşec faţă de cele care au rămas compensate foarte devreme în cursul hipertrofiei, cu mult înainte de a se dezvolta eşecul. Aceste date sugerează căi divergente către hipertrofia decompensată versus hipertrofia compensată, mai degrabă decât tranziţia una la alta.

Tratamentul insuficienţei cardiace din stenoza aortică

Insuficienţa cardiacă din stenoza aortică răspunde bine numai la înlocuirea valvei aortice. În aproape toate cazurile de stenoză aortică complicată de insuficienţă cardiacă, nepotrivirea postsarcină joacă cel puţin

un rol parţial în cauzarea disfuncţiei VS.57 Prin înlocuirea supapei, suprasarcina de presiune VS este redusă, postsarcina este redusă şi fracţia de ejecţie se îmbunătăţeşte. Chiar şi pacienţii cu fracţie de ejecţie preoperatorie redusă sever pot avea fracţia de ejecţie să revină la normal după înlocuirea valvei aortice. Acest lucru este valabil mai ales dacă gradientul transvalvular mediu depăşeşte 40 mm Hg. La pacienţii cu fracţie de ejecţie redusă şi gradient transvalvular mai mic de 30 mm Hg, debitul şi gradientul sunt reduse din cauza disfuncţiei musculare severe.64 În timp ce în multe cazuri această disfuncţie este ireversibilă şi prognosticul este prost64-67, studii recente au demonstrat un avantaj al înlocuirii valvei aortice chiar şi la acest grup de pacienţi cu rezervă, în special în perioada preoperatorie8, mai ales în perioada preoperatorie8. riscul operator este mare la pacienţii fără rezervă inotropă, chiar şi acei pacienţi care supravieţuiesc intervenţiei chirurgicale pot avea o îmbunătăţire dramatică a funcţiei VS.69 În plus, se pare că acei pacienţi cu valve

stenotice cele mai severe sunt cei care beneficiază cel mai mult de înlocuirea valvei. Enigma a fost că în repaus, par să existe două grupuri diferite, chiar dacă fiecare are o zonă valvulară similară.70-71 Într-un grup, există stenoză ușoară, dar un ventricul miopatic din altă cauză nu poate deschide complet valva. În acest caz, cardiomiopatia este primară, iar stenoza ușoară nu constituie problema fiziopatologică majoră. În astfel de cazuri, este puţin probabil ca înlocuirea valvei aortice să fie utilă, deşi această ipoteză este practic netestată. În alte cazuri în care stenoza severă a dus la disfuncţia VS, înlocuirea valvei pare justificată.67 Cele două grupuri pot fi divorţate prin creşterea debitului cardiac fie cu exerciţii fizice, fie farmacologic. Dacă debitul creşte şi gradientul nu reuşeşte să crească proporţional, aria valvei creşte substanţial şi aceşti pacienţi sunt susceptibili să se descurce mai bine cu terapia medicală decât cea chirurgicală. În alte cazuri în care gradientul creşte proporţional cu debitul, există probabil o stenoză aortică severă şi acest grup cu fracţie de ejecţie scăzută şi gradient scăzut este cel mai probabil să beneficieze de înlocuirea valvei aortice (Figura 29-9).

În timp ce înlocuirea valvei aortice este singura terapie eficientă pentru stenoza aortică, mulţi pacienţi cu boală au dobândit atât de multe comorbidităţi pe măsură ce au îmbătrânit încât înlocuirea valvei aortice este prea riscantă pentru a fi efectuată. Cu toate acestea, dezvoltarea înlocuirii valvei percutanate poate extinde disponibilitatea înlocuirii valvei aortice pentru pacienţii prea infirmi pentru a fi supuși unei intervenţii chirurgicale. Procesul PARTNERS aflat în desfăşurare (plasare

de trial cu valve aoRTice; [ClinicalTrials.gov Identifier NCT00530894] este un studiu clinic randomizat, deschis, care are scopul de a determina siguranţa şi eficacitatea unei valve cardiace transcateter SAPIEN® (Edwards) (Figura 29-10) la pacienţii cu risc ridicat, simptomatici, cu stenoză aortică severă. Există două cohorte: Cohorta A va compara valva cardiacă transcateterică percutanată (transfemurală sau transapicală) cu intervenţia chirurgicală, în timp ce Cohorta B va compara valva cardiacă transcateterică percutanată (transfemurală) cu terapia medicală la pacienţii care nu pot tolera intervenţia chirurgicală a valvei aortice. Punctul final pentru ambele cohorte este libertatea de moarte. Deşi pacienţii cu disfuncţie severă a VS (FE < 0,20) sunt excluşi din acest studiu, vor fi studiaţi pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi stenoză aortică. Acest studiu va oferi probabil noi informaţii importante cu privire la tratamentul pacienţilor cu stenoză aortică care au dezvoltat insuficienţă cardiacă.

Stenoza mitrală

Stenoza mitrală inhibă umplerea VS prin prevenirea decompresiei atriului stâng în timpul diastolei. La rândul lor, presiunea atrială stângă şi presiunea venoasă pulmonară sunt crescute, ducând la congestie pulmonară. Aceste modificări ale VS şi încărcarea atrială stângă provoacă insuficienţă cardiacă (debit cardiac scăzut şi presiune venoasă pulmonară crescută), totuși, în majoritatea cazurilor, funcţia muşchilor VS în stenoza mitrală este normală.72 Cu toate acestea, în unele cazuri de febră reumatică agresivă (cauza obişnuită a stenozei mitrale), pot apărea miocardită şi funcţia VS deprimată.73.

Interesant este că aproximativ o treime dintre pacienţii cu stenoză mitrală au performanţe reduse de ejecţie VS. În cele mai multe cazuri, aceasta se datorează încărcării anormale a ventriculului stâng.72 Reducerea debitului înainte iniţiază vasoconstricţia reflexă, crescând postîncărcarea ventriculului VS - cauza pentru performanţa de ejecţie redusă. În acelaşi timp, inhibarea fluxului de intrare VS împiedică utilizarea rezervei de preîncărcare pentru a depăşi accesul după sarcină, iar fracţia de ejecţie rămâne deprimată. Cu toate acestea, după comisurotomia valvei mitrale, fracţia de ejecţie revine adesea la normal, indicând faptul că aceste anomalii în încărcare au fost responsabile în primul rând pentru disfuncţia VS preprocedură.

Umplerea VS este determinată în primul rând de un gradient de transmisie timpurie în diastolă. Acest gradient se acumulează (1) din aspiraţia ventriculară pe măsură ce forţele de restabilire create de compresia sistolica a ventriculului sunt eliberate în diastolă şi (2) din creşterea presiunii atriale stângi pe măsură ce atriul se umple după închiderea valvei mitrale în sistolă. În stenoza mitrală, totuşi, obstrucţia fluxului în ventriculul stâng reduce umplerea VS. Obstrucţia

este compensată parţial de o presiune crescută a capului eliberat de ventriculul drept. Astfel stenoza mitrală duce la hipertensiune pulmonară. Pe lângă gradientul mitral, se dezvoltă vasoconstricţie pulmonară, crescând şi mai mult presiunea arterei pulmonare.74 În cele din urmă, hipertensiunea pulmonară duce la disfuncţia ventriculară dreptă, care înrăutăţeşte în mod clar rezultatul în stenoza mitrală; astfel intervenţia chirurgicală trebuie programată înainte de apariţia hipertensiunii pulmonare severe.

Problema funcţiei contractile ventriculare drepte în stenoza mitrală nu a fost rezolvată. Hipertensiunea pulmonară la animalele de experiment induce disfuncţie a muşchiului ventricular drept. Cu toate acestea, studiile asupra funcţiei ventriculare drepte în stenoza mitrală la om nu au confirmat disfuncţia musculară75, dar trebuie subliniat că încărcarea ventriculară pe ventriculul drept a fost extrem de dificil de studiat. Forma ventriculului drept a sfidat expresia uşoară a tensiunii peretelui folosită pentru a calcula postsarcina. Astfel, relaţiile stres-deformare utilizate pentru analiza funcţiei VS au fost dificil de utilizat în estimarea funcţiei ventriculare drepte.

Terapie

În cele din urmă, singura terapie satisfăcătoare pentru tratamentul stenozei mitrale este ameliorarea obstrucţiei la valva mitrală. În cazurile de boală uşoară cu simptome uşoare, diureticele singure pot fi suficiente pentru a scădea presiunea atrială stângă şi a face pacientul asimptomatic. Nu există dovezi că acest tip de terapie duce fie la moarte subită, fie la creşterea mortalităţii. Cu toate acestea, odată ce simptomele stenozei mitrale avansează dincolo de clasa II NVHA sau dacă se dezvoltă hipertensiune pulmonară asimptomatică, rezultatul chirurgical se înrăutăţeşte. Astfel, corectarea mecanică a leziunii ar trebui să aibă loc înainte ca simptomele să devină mult avansate sau înainte ca hipertensiunea pulmonară

să fie bine stabilită. În cele mai multe cazuri, valvulotomia cu balon produce o îmbunătăţire durabilă a zonei orificiului cu funcţie diastolică postoperatorie îmbunătăţită şi o scădere rapidă a presiunii în artera pulmonară spre normal. În cazurile în care valvulotomia este imposibilă, înlocuirea valvei mitrale produce un beneficiu similar.

Regurgitarea tricuspidiană

Majoritatea cazurilor de regurgitare tricuspidiană sunt secundare suprasolicitarii presiunii ventriculare drepte induse fie de boala VS, fie de boala parenchimoasă pulmonară sau a arterei pulmonare. Cu toate acestea, ocazional regurgitarea tricuspidiană este primară din cauza endocarditei valvei tricuspidiene sau a altor anomalii ale valvei tricuspidiene. Studii recente pe animale indică faptul că regurgitarea tricuspidiană, spre deosebire de regurgitarea mitrală, chiar şi atunci când este severă şi prelungită, nu provoacă disfuncţie musculară intrinsecă.76 Mai degrabă, regurgitarea tricuspidiană creşte presiunea venoasă sistemică ducând la simptomele insuficienţei ventriculare drepte. Se presupune că, într-un fel, diferenţele de încărcare dintre ventriculul drept în insuficienţa tricuspidiană şi ventriculul stâng în insuficienţa mitrală sunt responsabile pentru diferenţele de adaptare a miocitelor la supraîncărcarea de volum a fiecărei camere.

Terapia obişnuită pentru regurgitarea tricuspidiană este ameliorarea bolii primare responsabile de aceasta. Astfel, dacă insuficienţa pe partea stângă a dus la hipertensiune pulmonară şi insuficienţă tricuspidiană secundară, ameliorarea insuficienţei pe partea stângă va duce la o presiune pulmonară redusă, reducând regurgitarea tricuspidiană.

Concluzie

Boala cardiacă valvulară reprezintă doar aproximativ 5% din toate cazurile de insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, deoarece acest grup de boli este uşor de recunoscut şi inversat, ar trebui să fie în centrul atenţiei clinicianului. Momentul adecvat al intervenţiei chirurgicale este crucial în gestionarea acestui grup de boli, iar îmbunătăţirea în creştere a practicii chirurgicale a împins acest timp din ce în ce mai devreme în cursul acestor boli. Apariţia dispozitivelor percutanate poate avansa şi mai mult momentul intervenţiei mecanice sau poate face o astfel de intervenţie disponibilă pacienţilor consideraţi prea riscanţi pentru o abordare chirurgicală standard.77

REFERINȚE

Supino, Phyllis G. Borer, Jeffrey S., Preibisz, Jacek şi Bornstein, Abraham. (2002). Epidemiologia bolii valvulare cardiace: o problemă de sănătate publică în creştere. În JS Borer, I & OW Isom (Eds.), Fiziopatologia, evaluarea şi managementul bolilor valvulare cardiace pj. Basel, Elveţia: Karger.

Carabello, BA, (1986). Insuficienţa aortică: determinanţi hemodinamici ai prognosticului.

În LH Cohn şi VJ DiSesa (Eds.), Regurgitare aortică: management medical şi chirurgical- =-ment New York: Marcel Dekker.

Carabello, BA, & Gazes, PC (2001). Perle de cardiologie (ed. a II-a). Philadelphia: Hanley pj & Belfus.

Larbalestier, RI, Kinchia, NM, Aranki, SF, et al. (1992). Endocardita bacteriană acută - optimizarea rezultatelor chirurgicale. Circulaţie, 86 (Supl. 2), II-68-II-74, 2. O

al Jubair, K., al Fagih, MR, Ashmeg A, et al. (1992). Operaţii cardiace în timpul endocarditei active. J Thorac Cardiovasc Surg, 104, 487-490.

Musci, M., Weng, Y., Hubler, M., şi colab. (2009). Înlocuirea rădăcinii aortice cu homografă în endocardita infecţioasă activă nativă sau protetică: Experienţă de douăzeci de ani într-un singur centru. 3 J Thorac Cardiovasc Surg, Epub înainte de tipărire.

Wisenbaugh, T., Spann, JF, & Carabello, BA (1984). Diferenţele de performanţă miocardică

manance şi încărcare între pacienţii cu cantităţi similare de insuficienţă aortică cronică faţă de insuficienţă mitrală cronică. J Am Coll Cardiol, 3, 916-923. EL

Feiring, AJ şi Rumberger, JA (1992). Analiza tomografică computerizată ultrarapidă a raporturilor regionale C ră-grosime a peretelui în ventriculul stâng uman normal şi supraîncărcat de volum. Circulaţie, 85, 1423-1432.

Taniguchi, K., Nakano, S., Kawashima, Y., et al. (1990). Ejecţie ventriculară stângă perfor

stresul peretelui şi starea contractilă în regurgitarea aortică înainte şi după înlocuirea valvei aortice. Circulation, 82, 798-807. q

Gascho, JA, Mueller, TM, Eastham, C., şi colab. (1982). Efectul hipertrofiei supraîncărcării de volum asupra circulaţiei coronariene la câinii treji. Cardiovasc Res, 16(5), 288-292.

Borer, JS, Truter, SL, Herrold, EM şi colab. (2002). Baza celulară şi moleculară a insuficienţei cardiace în bolile valvulare regurgitante: matricea extracelulară miocardică ca element de bază pentru terapia viitoare. Adv Cardiol, 39, 7-14.

Schwarz, F., Flameng, W., Schaper, J., şi colab. (1978). Structura şi funcţia miocardică la pacienţii cu boală valvulară aortică şi relaţia lor cu rezultatele postoperatorii. Am J Cardiol, 41, 661-669.

Klodas, E., Enriquez-Sarano, M., Tajik, AJ, et al. (1996). Chirurgia pentru insuficienţa aortică la femei: indicaţii şi rezultate contrastante în comparaţie cu bărbaţii. Circulation, 94, 2472-2478.

Bonow, RO, Rosing, DR, Maron, BJ, et al. (1984). Inversarea disfuncţiei ventriculare stângi după înlocuirea valvei aortice pentru insuficienţa aortică cronică: influenţa duratei disfuncţiei ventriculare stângi preoperatorii. Circulation, 70, 570-579.

Colegiul American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, & Society for Cardiovascular

Angiography and Interventions. (2006). Ghidurile din 2006 pentru managementul pacienţilor cu boală cardiacă valvulară: un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii privind ghidurile de practică (comitet de redactare pentru a revizui liniile directoare din 1998 pentru managementul pacienţilor cu boală valvulară): dezvoltat în colaborare cu Society of Cardiovascular Anesthesiologists: susţinut de Societatea de Intervenţie şi Tehologie Cardiovasculară şi de Angajare. Circulaţie, 114(5), e84-231.

Krayenbuehl, HP, Hess, OM, Monrad, ES şi colab. (1989). Structura miocardică a ventriculului stâng în boala valvei aortice înainte, intermediar şi târziu după înlocuirea valvei aortice. Circulation, 79(4), 744-755.

Scognamiglio, R., Rahimtoola, SH, Fasoli, G., şi colab. (1994). Nifedipină la pacienţii asimptomatici cu insuficienţă aortică severă şi funcţie normală a ventriculului stâng. N Engl J Med, 331, 689-694.

Evangelista, A., Tornos, P., Sambola, A., et al. (2005). Terapia vasodilatatoare pe termen lung la pacienţii cu insuficienţă aortică severă. N Engl J Med, 353(13), 1342-1349.

Sampat, U., Varadarajan, P., Turk, R., et al. (2009). Efectul terapiei cu beta-blocante asupra supravieţuirii la pacienţii cu insuficienţă aortică severă. J Am Coll Cardiol, 54(5), 452-457.

Chaliki, HP, Mohty, D., Avierinos, JF, et al. (2002). Rezultate după înlocuirea valvei aortice la pacienţii cu insuficienţă aortică severă şi funcţia ventriculară stângă redusă semnificativ. Circulation, 106(21), 2687-2693.

Carabello, BA (1988). Regurgitarea mitrală: principii fiziopatologice de bază. Mod Concepts Cardiovasc Dis, 57, 53-58.

Yoran, C., Yellin, EL, Becker, RM, et al. (1979). Mecanismul de reducere a insuficienţei mitrale cu terapie vasodilatatoare. Am J Cardiol, 43, 773-777.

Grigioni, F., Enriquez-Sarano, M., Ling, LH, et al. (1999). Moarte subită în insuficienţa mitrală din cauza foişorului de biţi. J Am Coll Cardiol, 34, 2078-2085.

Carabello, BA (1999). Moarte subită în insuficienţa mitrală: de ce am fost atât de surprins? J Am Coll Cardiol, 34(7), 2078-2085.

Nagatsu, M., Ishihara, K., Zile, MR, et al. (1994). Efectele reparării valvei mitrale complete versus incomplete în insuficienţa mitrală experimentală. J Thorac Cardiovasc Surg, 107(2), 416-423.

Nagatsu, M., Zile, MR, Tsutsui, H., şi colab. (1994). Suportul beta-adrenergic nativ pentru disfuncţia ventriculară stângă în insuficienţa mitrală experimentală normalizează indicii funcţiei de pompă şi contractilă. Circulation, 89(2), 818-826.

Mehta, RH, Supiano, MA, Oral, H., et al. (2000). Relaţia dintre activarea sistemului nervos simpatic sistemic cu dimensiunea şi performanţa ecocardiografică a ventriculului stâng şi implicaţiile acesteia la pacienţii cu insuficienţă mitrală. Am J Cardiol, 85(11), 1193-1197.

Ling, LH, Enrique-Sarano, M., Seward, JB, et al. (1996). Rezultatul clinic al insuficienţei mitrale din cauza foiţei cu biţi. N Engl J Med, 335, 1417-1423.

Rosenhek, R., Rader, F., Klaar, U., et al. (2006). Rezultatul aşteptării vigilente în insuficienţa mitrală severă asimptomatică. Circulation, 113(18), 2238-2244, (Epub 1 mai 2006).

Urabe, Y., Mann, DL, Kent, RL, şi colab. (1992). Disfuncţia contractilă celulară şi ventriculară în insuficienţa mitrală canină experimentală. Circ Res, 70(1), 131-147.

Mulieri, LA, Leavitt, BJ, Kent, RL şi colab. (1993). Defectul de forţă-frecvenţă miocardică în insuficienţa cardiacă insuficienţă mitrală este inversat pentru forskolin. Circulation, 88(6), 2700-2704.

Carabello, BA (2000). Fiziopatologia insuficienţei mitrale. J Heart Valve Dis, 0(5), 600-608, (recenzie).

Nagatamo, Y., Carabello, BA, Hamawaki, M., et al. (1999). Mecanismele translaţionale accelerează rata sintezei proteinelor în timpul hipertrofiei de supraîncărcare a presiunii canine. Am J Physiol, 277 (6 pt 2), H2176-H2184.

Matsuo, T., Carabello, BA, Nagatamo, Y., et al. (1998). Mecanisme de hipertrofie cardiacă în supraîncărcarea volumului canin. Am J Physiol, 275(1 pt 2), H65-H74.

Nakano, K., Swindle, MM, Spinale, F., şi colab. (1991). Funcţia contractilă deprimată din cauza insuficienţei mitrale canine se îmbunătăţeşte după corectarea supraîncărcării de volum. J Clin Invest, 87(6), 2077-2086.

Starling, MR (1995). Efectele chirurgiei valvulare asupra funcţiei contractile ventriculare stângi la pacienţii cu insuficienţă mitrală pe termen lung. Circulation, 92, 811-818.

Tsutsui, H., Spinale, FG, Nagatsu, M., şi colab. (1994). Efectele blocajului p-adrenergic cronic asupra anomaliilor ventriculare stângi şi ale cardiocitelor insuficienţei mitrale cronice canine. J Clin Invest, 93, 2639-2648.

Stewart, RA, Raffel, OC, Kerr, AJ şi colab. (2008). Studiu pilot pentru evaluarea influenţei beta-blocantei asupra volumului insuficienţei mitrale şi a muncii ventriculare stângi în boala degenerativă a valvei mitrale. Circulation, 118(10), 1041-1046.

Enriquez-Sarano, M., Tajik, AJ, Schaff, HV, et al. (1994). Predicţia ecocardiografică a supravieţuirii după corectarea chirurgicală a insuficienţei mitrale organice. Circulaţie, 90, 830-837.

Wisenbaugh, T., Dkudicky, D. şi Sareli, P. (1994). Predicţia rezultatului după înlocuirea valvei pentru insuficienţa mitrală reumatică în era conservării cordalelor. Tiraj, 89, 191-197.

Matsumura, T., Ohtaki, F., Tanaka, K., et al. (2003). Predicţia ecocardiografică a disfuncţiei ventriculare stângi după repararea valvei mitrale pentru insuficienţa mitrală ca indicator pentru a decide momentul optim al reparaţiei. J Am Coll Cardiol, 42(3), 458-463.

Enriquez-Sarano, M., Schaff, HV, Orszulak, TA, et al. (1995). Reparaţia valvulară îmbunătăţeşte rezultatul intervenţiei chirurgicale pentru insuficienţa mitrală: o analiză multivariată. Circulation, 91, 1022-1028.

Rozich, JD, Carabello, BA, Usher, BW şi colab. (1992). Înlocuirea valvei mitrale cu şi fără conservarea cordalei la pacienţii cu insuficienţă mitrală cronică: mecanisme pentru diferenţele în performanţa ejecţiei postoperatorii. Circulaţie, 86, 1718-1726.

Horskotte, D., Schultz, HD, Bircks, W., şi colab. (1993). Efectul conservării cordalei asupra rezultatului tardiv după înlocuirea valvei mitrale: un studiu randomizat. J Heart Valve Dis, 2, 150-158.

David, TE, Uden, DE şi Strauss, HD (1983). Importanţa aparatului mitral în funcţia ventriculară stângă după corectarea insuficienţei mitrale. Tiraj, 68, II76-II82.

Trichon, BH, Fleker, GM, Shaw, LK şi colab. (2003). Relaţia dintre frecvenţa şi severitatea insuficienţei mitrale cu supravieţuirea la pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng şi insuficienţă cardiacă. Am J Cardiol, 91(5), 538-543.

Bach, DS şi Bolling, SF (1996). Îmbunătăţirea după corectarea insuficienţei mitrale secundare în cardiomiopatia terminală cu anuloplastie mitrală. Am J Cardiol, 78(8), 966-969.

Wu, AH, Aaronson, KD, Bolling, SF şi colab. (2005). Impactul anuloplastiei valvei mitrale asupra riscului de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă mitrală şi disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 45(3), 381-387.

Mihaljevic, T., Lam, BK, Rajeswaran, J., et al. (2007). Impactul anuloplastiei valvei mitrale combinată cu revascularizarea la pacienţii cu insuficienţă mitrală ischemică funcţională. J Am Coll Cardiol, 49(22), 2191-2201.

Piazza, N., Asgar, A., Ibrahim, R., et al. (2009). Terapie transcateter mitrală şi valvulară pulmonară. J Am Coll Cardiol, 53(20), 1837-1851.

Roudaut, R., Lafitte, S., Roudaut, M. F, et al. (2009). Managementul obstrucţiei valvei cardiace protetice: fibrinoliză versus intervenţie chirurgicală. Rezultate timpurii şi urmărire pe termen lung într-un studiu unic de 263 de cazuri. Arch Cardiovasc Dis, 102(4), 269-277.

Sasayama, S., Ross, J., Jr., Franklin, D., şi colab. (1976). Adaptări ale ventriculului stâng la suprasolicitarea presiunii cronice. Circ Res, 38, 172-178.

Gunther, S. şi Grossman, W. (1979). Determinanţi ai funcţiei ventriculare în hipertrofia suprasolicitarii presiunii la om. Circulation, 59(4), 679-688.

Murakami, T., Hess, OM, Gage, JE, et al. (1986). Dinamica de umplere diastolică la pacienţii cu stenoză aortică. Circulation, 73, 1162-1174.

Villari, B., Campbell, SE, Hess, OM, et al. (1993). Influenţa reţelei de colagen asupra funcţiei sistolice şi diastolice a ventriculului stâng în boala valvei aortice. J Am Coll Cardiol, 22, 1477-1484.

Carabello, BA, Green, LH, Grossman, W., et al. (1980). Determinanţi hemodinamici ai prognosticului înlocuirii valvei aortice în stenoza aortică critică şi insuficienţa cardiacă congestivă avansată. Tiraj, 62, 42-48.

Huber, D., Grimm, J., Koch, R., şi colab. (1981). Determinanţi ai performanţei de ejecţie în stenoza aortică. Circulaţie, 64, 126-134.

Kupari, M., Turto, H., & Lommi, J. (2005). Hipertrofia ventriculară stângă în stenoza valvei aortice: preventivă sau promotivă a disfuncţiei sistolice şi a insuficienţei cardiace? Eur Heart J, 26, 1790-1796.

Dumesnil, JG, Pibarot, P., & Carabello, B. (8 septembrie 2009). Debit scăzut paradoxal şi/sau stenoză aortică severă cu gradient scăzut, în ciuda fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng conservate: implicaţii pentru diagnostic şi tratament. Eur Heart J, (Epub înainte de tipărire).

Lorell, BH şi Carabello, BA (2000). Hipertrofia ventriculară stângă: patogeneză, detecţie şi prognostic. Circulation, 102(4), 470-479 (recenzie).

Marcus, ML, Doty, DB, Hiratzka, LF şi colab. (1982). Scăderea rezervei coronariene: un mecanism pentru angina pectorală la pacienţii cu stenoză aortică şi artere coronare normale. N Engl J Med, 307, 1362-1367.

Zile, MR, Green, GR, Schuyler, GT şi colab. (2001). Citoscheletul cardiocitelor la pacienţii cu hipertrofie de supraîncărcare a presiunii ventriculare stângi. J Am Coll Cardiol, 37(4), 1080-1084.

Buermans, HPJ, Redout, EM, Schiel, AE şi colab. (2005). Analiza micro-matrice dezvăluie profiluri pivot de expresie divergente a ARNm la începutul dezvoltării fie a hipertrofiei ventriculare compensate, fie a insuficienţei cardiace. Physiol Genomics, 21, 314-323.

Connolly, HM, Oh, JK, Orszulak, TA şi colab. (1997). Înlocuirea valvei aortice pentru stenoza aortică cu disfuncţie ventriculară stângă severă: indicatori de prognostic. Circulation, 95, 2395-2400.

Brogan, WC, III, Grayburn, PA, Lange, RA şi colab. (1993). Prognosticul după înlocuirea valvulară la pacienţii cu stenoză aortică severă şi un gradient de presiune transvalvular scăzut. J Am Coll Cardiol, 21, 1657-1660.

Connolly, HM, Oh, JK, Schaff, HV şi colab. (2000). Stenoză aortică severă cu gradient transvalvular scăzut şi disfuncţie ventriculară stângă severă: rezultat al înlocuirii valvei aortice la 52 de pacienţi. Tiraj, 101, 1940-1946.

Pereira, JJ, Lauer, MS, Bashier, M., şi colab. (2002). Supravieţuirea după înlocuirea valvei aortice pentru stenoza aortică severă cu gradienţi transvalvulari mici şi disfuncţie ventriculară stângă severă. J Am Coll Cardiol, 39(8), 1364-1365.

Din Monin, JL, Quere, JP, Monchi, M., et al. (2003). Stenoza aortică cu gradient scăzut: stratificarea riscului operator şi predictori pentru rezultatul pe termen lung: un studiu multicentric care utilizează hemodinamica stresului cu dobutamina. Circulation, 108, 319-324.

Quere, JP, Monin, JL, Levy, F., şi colab. (2006). Influenţa rezervei contractile ventriculare stângi preoperatorii asupra fracţiei de ejecţie postoperatorie în stenoza aortică cu gradient scăzut. Circulation, 113(14), 1738-1744, (Epub 3 aprilie 2006).

Cannon, JD, Zile, MR, Crawfor, FA şi colab. (1992). Rezistenţa valvei aortice ca adjuvant al formulei Gorlin în evaluarea severităţii stenozei aortice la pacienţii simptomatici. J Am Coll Cardiol, 20, 1517-1523.

DeFilippi, CR, Willett, DL, Brickner, ME şi colab. (1995). Utilitatea ecocardiografiei cu dobutamina pentru a distinge stenoza aortică valvulară severă de cea neseveră la pacienţii cu funcţie ventriculară stângă deprimată şi gradienţi transvalvulari mici. Am J Cardiol, 75, 191-194.

Gash, AK, Carabello, BA, Cepin, D., et al. (1983). Performanţa ejecţiei ventriculare stângi şi funcţia muşchilor sistolici la pacienţii cu stenoză mitrală. Circulation, 67(1), 148-154.

Mohan, JC, Khalilullah, M. şi Arora, R. (1989). Contractilitatea intrinsecă a ventriculului stâng în stenoza mitrală reumatică pură. Am J Cardiol, 64, 240.

Mahoney, PD, Loh, E., Blitz, LR, et al. (2001). Efectele hemodinamice ale oxidului nitric inhalat la femeile cu stenoză mitrală şi hipertensiune pulmonară. Am J Cardiol, 87(2), 188-192.

Wroblewski, E., James, F., Spann, JF, et al. (1981). Performanţa ventriculului drept în stenoza mitrală. Am J Cardiol, 47(1), 51-55.

Ishibashi, Y., Rembert, JC, Carabello, BA, et al. (2001). Funcţia miocardică normală în hipertrofia severă de supraîncărcare a volumului ventricularului drept. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 28(1), H11-H16.

Berry, D. (2009). Înlocuirea percutanată a valvei aortice: un progres important în cardiologie. Eur Heart J, 30(18), 2167-2169.

CAPITOLUL 30

Insuficienţa cardiacă ca o consecinţă a bolilor cardiace congenitale

Julian Booker şi Wayne Franklin

În societăţile occidentale, cea mai frecventă cauză a insuficienţei cardiace la adulţi este „dobândită" şi apare, în general, secundar bolii coronariene şi/sau hipertensiunii arteriale (vezi capitolele 22, 23 şi 28).1-0 Riscul pe parcursul vieţii de a dezvolta insuficienţă cardiacă dobândită în America de Nord şi Europa este de aproximativ unul din cinci pentru un bărbat de 40 de ani. Cu toate acestea, incidenţa adevărată a insuficienţei cardiace la adulţii cu boală cardiacă congenitală nu este cunoscută, în special în Statele Unite, unde bazele de date universale de îngrijire a sănătăţii nu sunt disponibile. Mai mult, aşa cum se va discuta mai târziu, cauza insuficienţei cardiace la adulţii cu boală cardiacă congenitală este extrem de complexă şi se manifestă fie ca disfuncţie sistolica şi/sau diastolică a ventriculului stâng, drept sau unic, ceea ce face dificilă obţinerea de date epidemiologice privind incidenţa reală a insuficienţei cardiace la această populaţie. În capitolul următor vom aborda ce tipuri de pacienţi cu boală cardiacă congenitală la adulţi dezvoltă insuficienţă cardiacă şi vom discuta ce opţiuni de tratament sunt disponibile.

ROLUL CARDIACULUI CONGENITAL

Termenul de boală cardiacă congenitală se referă la anomalii structurale ale inimii, pericardului şi/sau ale vaselor mari care sunt prezente încă de la naştere.7 Unele defecte pot fi semnificative funcţional la naştere sau pot deveni astfel de-a lungul vieţii până la vârsta adultă. Rata bolilor cardiace congenitale este de aproximativ şase până la opt la 1000 de născuţi vii. Cu toate acestea, multe dintre acestea, cum ar fi micile defecte ale septului atrial, nu vor deveni niciodată semnificative din punct de vedere clinic.8-10 Extrapolarea acestor date indică faptul că pot exista până la 1,3 milioane de persoane cu boli cardiace congenitale numai în Statele Unite10, dintre care 800.000 sau mai mulţi fiind adulţi.11-13.

Aproximativ 15% dintre copiii născuţi cu CHD vor avea defecte care pot pune viaţa în pericol.10 Mulţi dintre aceşti pacienţi vor avea leziuni complexe sau cianotice. Aceste defecte includ diverse combinaţii de şunturi, leziuni obstructive, malformaţii ale camerei şi discordanţă între camerele cardiace, inclusiv vasele mari. Anatomia anormală duce la dereglări ale presiunii intracardiace şi volumelor cu flux nefiziologic.14 Dacă nu apare nicio altă formă de leziune cardiacă, adulţii cu boală cardiacă congenitală pot trăi cronic ani de zile cu un proces de boală indolent care este lent progresiv până când individul prezintă simptome evidente de insuficienţă cardiacă. Spre deosebire de majoritatea IC la adult în

care este dobândită anomalia vinovată (de exemplu, boală coronariană sau miocardită virală), unele defecte congenitale care predispun la eventuale cardiomiopatii şi IC sunt prezente la naştere. Din acest motiv, a fost denumit „sindromul iniţial de insuficienţă cardiacă".14"

Intervenţia chirurgicală este piatra de temelie a terapiei pentru bolile cardiace congenitale complexe. În era prechirurgicală, doar 20% dintre copiii cu boli cardiace congenitale complexe ar putea ajunge la vârsta adultă. Astăzi, aproape 90% din toţi pacienţii cu boli cardiace congenitale vor trăi până la vârsta adultă.15 Prevalenţa mai mare este legată în primul rând de supravieţuirea îmbunătăţită, care coincide cu dezvoltarea şi îmbunătăţirea ulterioară a tehnicilor chirurgicale şi a îngrijirii medicale postoperatorii. Scopul intervenţiei chirurgicale este de a aproxima cât mai aproape posibil funcţia anatomică şi hemodinamică normală. O minoritate de pacienţi pot fi supuşi unei proceduri cu adevărat corective şi, prin urmare, reparaţiile chirurgicale sunt

raportat ca insuficienta cardiaca. Insuficienţa cardiacă a reprezentat 21% din numărul total de decese. „Moartea subită", care a constituit 26% din mortalitatea totală, a fost cauza principală de deces şi, cel mai probabil, a constat din unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă.17 Aceste constatări au fost coroborate de Nieminen şi colab. care au descoperit că pe o perioadă de urmărire de 45 de ani, 40% dintre pacienţi au murit ca urmare directă a insuficienţei cardiace.18

Ventriculul drept sistemic

Există o concepţie greşită larg răspândită că ventriculul drept joacă un rol limitat în cerinţele hemodinamice generale ale sistemului circulator. În comparaţie cu ventriculul stâng, are o fiziologie şi o anatomie foarte complexe şi prost înţelese. Din cauza acestor diferenţe, rolul ventriculului drept în ciclul cardiac şi debitul cardiac este adesea subestimat şi probabil subestimat. Spre deosebire de ventriculul stâng, ventriculul drept este potrivit pentru a tolera modificările dramatice ale volumului şi preîncărcării care pot apărea cu modificări ale presiunii intratoracice şi ale întoarcerii venoase, în timp ce capacitatea sa de a face faţă creşterilor acute ale postsarcinii este limitată.19

În inima normală, ventriculul drept susţine circulaţia pulmonară. Cu toate acestea, în bolile cardiace congenitale, ventriculul drept morfologic poate fi forţat să întâmpine rezistenţa mai mare a circulaţiei sistemice, cum ar fi la pacienţii cu transpunere a arterelor mari sau în fiziologia ventriculului unic cu ventricul drept. Din punct de vedere mecanic, ventriculul drept morfologic nu este echipat pentru a rezista rezistenţei sistemice la nesfârşit. Ventriculul drept suferă modificări adaptive, cum ar fi hipertrofia, pentru a ajuta la susţinerea presiunilor sistemice, deşi urmează invariabil modificări dezadaptative, cum ar fi dilatarea ventriculară. Ca rezultat, o mare parte a insuficienţei cardiace în bolile cardiace congenitale complexe rezultă din disfuncţia morfologică a ventriculului drept.

Nu este clar dacă supraîncărcarea de presiune singură este responsabilă pentru eşecul ventriculului drept. Au fost observate deficienţe ale rezervei de flux şi defecte de perfuzie miocardică, care sugerează un flux sanguin insuficient.20-21 Fluxul sanguin insuficient nu pare să fie un rezultat al bolii coronariene, ci mai degrabă nepotrivirea cererii-oferta din cauza tensiunii crescute a peretelui şi distribuţiei coronariene inadecvate la ventriculul drept pentru a satisface cererea crescută.22 insule de miocard compatibile cu fibroza regională

(Figura 30-2).23,24 Ca rezultat, insuficienţa ventriculului drept sistemic duce în cele din urmă la insuficienţă cardiacă similară clinic cu insuficienţa cardiacă clasică care apare secundar insuficienţei ventriculare stângi (LV).

L-TGA (Levo-Transpunerea marilor artere)

Nomenclatura pentru transpunerea corectată congenital a arterelor mari variază de la cc-TGA ro L-TGA la discordanţă atrioventriculară, ventriculo-arterială, până la inversiunea ventriculară mai simplu. Din punct de vedere anatomic, aceasta are ca rezultat aorta care provine din ventriculul drept şi artera pulmonară care provine din ventriculul stâng. TGA corectată congenital, fie singură, fie în combinaţie cu alte defecte cardiace congenitale, este o entitate relativ rară care apare în mai puţin de 1% din toate leziunile cardiace congenitale. cc-TGA izolat (adică, fără defecte cardiace congenitale suplimentare) este extrem de rar, apărând în mai puţin de 2% din cazuri.28 Sunt de aşteptat leziuni cardiace asociate în cadrul cc-TGA, cu stenoză valvulară pulmonară sau subpulmonică care apare în 74%, defectul sept ventricular în 74%, anomalii ale sistemului ventricular şi valvular (atrioventriculare şi valvulare) în 74%; 38% dintre pacienţi. De asemenea, blocul cardiac complet apare la până la 2% dintre pacienţi pe an. Populaţia de pacienţi cu cc-TGA este în mare parte eterogenă şi există un număr relativ mic de pacienţi cu această leziune primară, ceea ce îngreunează studiile epidemiologice.

Spre deosebire de boala cardiacă congenitală cianotică, în care chirurgia paliativă sau corectivă în copilărie este frecvent necesară pentru supravieţuirea pe termen lung, acest lucru nu este întotdeauna cazul cu cc-TGA. Mulţi dintre aceşti pacienţi supravieţuiesc până la adolescenţă şi prima lor prezentare de insuficienţă ventriculară clinică este la vârsta adultă. Din punct de vedere istoric, dacă a fost efectuată o operaţie, aceasta a implicat repararea leziunilor asociate semnificative hemodinamic. Dacă era prezentă obstrucţia tractului de ieşire subpulmonar, atunci o conductă cu valvă a ocolit obstrucţia, lăsând ventriculul stâng morfologic ca ventricul subpulmonic şi ventriculul drept morfologic susţinând circulaţia sistemică. În unele studii chirurgicale, supravieţuirea pe termen lung după intervenţia chirurgicală a fost dezamăgitoare, cu aproximativ 50% până la 60% supravieţuire postoperatorie la 10 ani. Şaptezeci la sută până la 100% dintre decese ar putea fi direct atribuite insuficienţei morfologice progresive a ventriculului drept (VD).25-27.

Un studiu realizat de Presbitero et al a constatat că 24% dintre pacienţii din a cincea decadă de viaţă au avut insuficienţă cardiacă. Până în a şasea decadă de viaţă, 77% au fost

diagnosticaţi cu insuficienţă cardiacă. Eşecul ventriculului drept sistemic face parte din istoria naturală a bolii, dar natura eterogenă a populaţiei face dificilă predicţia apariţiei acesteia. Douăsprezece la sută au dezvoltat regurgitare semnificativă a valvei AV în a patra decadă de viaţă. Cu toate acestea, acest număr a crescut la aproximativ 70% în a şasea decadă.28 Nu este clar dacă regurgitarea valvei AV a fost rezultatul agravării insuficienţei ventriculare sau dacă supraîncărcarea de volum rezultată a precipitat eşecul. Cu toate acestea, regurgitarea sistemică a valvei AV poate fi un marker pentru insuficienţa sistemică iminentă a VD.

În ultimele 2 decenii, mai mulţi pacienţi cu cc-TGA au fost supuşi operaţiei „duble-switch". La aceşti pacienţi, ventriculul stâng morfologic a devenit condiţionat pentru a face faţă sarcinii de lucru a circulaţiei pulmonare. Majoritatea acestor pacienţi prezintă un anumit grad de obstrucţie a TSVS pulmonar, de obicei stenoză subpulmonică. La aceşti pacienţi, postsarcina pe care trebuie să o depăşească ventriculul stâng subpulmonic este mai mare decât ceea ce ar fi văzut de un ventricul drept subpulmonic normal. Cu toate acestea, o minoritate semnificativă de pacienţi cu cc-TGA vor avea stenoză subpulmonică insuficientă (sau absentă) pentru a pregăti în mod adecvat ventriculul stâng morfologic. Aceşti ventriculi stângi neantrenaţi nu vor fi condiţionati în mod adecvat pentru a face faţă presiunilor sistemice după ce a avut loc schimbarea dublă. La aceşti pacienţi, ca primă etapă a „operaţiei cu dublu comutator", acest subgrup poate fi supus benzării arterei pulmonare, ceea ce creşte postsarcina pe care trebuie să o înfrunte ventriculul stâng subpulmonic şi serveşte la reantrenarea ventriculului stâng. Ventriculul stâng poate fi convertit în poziţie sistemică, iar ventriculul drept este comutat în poziţie subpulmonică.

D-TGA (Dextro-Transpunerea marilor artere)

Dextropunerea-transpunerea marilor artere (d-TGA, discordanţă ventriculo-arterială sau transpunerea completă) este incompatibilă cu viaţa pe termen lung, deoarece majoritatea bebeluşilor nereparaţi au murit în primul an de viaţă. Rezultatul defectului congenital sunt două circulaţii separate, fără amestecare. Ca şi alte boli cardiace congenitale cianotice, intervenţia chirurgicală este de obicei necesară pentru a ajunge la vârsta adultă. Supravieţuirea pe termen lung necesită o redirecţionare a circulaţiei pentru a crea două căi circulatorii prin două deflectoare inter-atriale care sunt în serie.

Operaţiile de comutare atrială descrise de Senning în 195929 şi Mustard în 196430 au revoluţionat tratamentul pacienţilor cu d-TGA. Înainte de dezvoltarea procedurii de comutare atrială, a existat o mortalitate de aproximativ 90% în primul an de viaţă. Odată cu apariţia procedurii, a fost posibilă supravieţuirea pe termen lung mai mare de 90%. Fiziologic, rezultatul comutării atriale este similar cu cel al cc-TGA, unde ventriculul drept morfologic devine ventriculul sistemic. Ca şi în cazul cc-TGA, disfuncţia ventriculului drept sistemic joacă un rol semnificativ în insuficienţa cardiacă în d-TGA, deşi incidenţa raportată a disfuncţiei VD este foarte variabilă, ajungând până la 66%. insuficienta cardiaca in d-TGA.

După mulţi ani cu un ventricul drept sistemic după procedura Mustard sau Senning, opţiunile chirurgicale pentru supravieţuirea pe termen lung sunt limitate, lăsând doar un

dispozitiv de transplant de inimă/asistenţă ventriculară sau procedura de „conversie comutatoare”. Conversia comutatorului arterial este un proces în două etape conceput pentru „reantrenarea” ventriculului stâng să preia ca cameră de pompă sistemică, similar, în teorie, cu operaţia de „comutator dublu” pentru cc-TGA. Acest lucru se realizează prin plasarea unei benzi de arteră pulmonară în poziţie pentru a creşte postsarcina împotriva ventriculului stâng. Această creştere implementată chirurgical a postsarcinii determină hipertrofierea ventriculului stâng în prezenţa rezistenţei vasculare sistemice. Nu este clar cât timp trebuie lăsată banda arterei pulmonare şi uneori trebuie făcute mai multe runde de strângere a benzii pentru a „mima” rezistenţa sistemică. Cel puţin 18 luni este adesea timpul obişnuit pentru recalificare. Apoi, când ventriculul stâng este considerat suficient de „reantrenat”, deflectoarele atriale sunt demontate, se creează un sept atrial şi se efectuează o operaţie de comutare arterială, în care arterele mari sunt tăiate peste foile valvei şi comutate astfel încât artera pulmonară să ia naştere din fosta valvă aortică (acum numită „denumită în prezent „valva aortică”) şi supapa pulmonală din fosta valvă aortică. (numită acum „valva neoaortică”). Procedura s-a arătat promiţătoare în populaţia pediatrică, dar a avut recenzii hotărât mixte la adulţi. Două serii mari de cazuri au arătat că procedura este fezabilă în populaţia adultă, dar o supravieţuire pe termen lung relativ scăzută nu a îndeplinit aşteptările.35-36 Într-un studiu realizat de Poirier şi Mee, vârsta mai mare de 12 ani a fost asociată cu o şansă mai mare de insuficienţă ventriculară şi mortalitate.36 Un al doilea studiu realizat de Cochrane şi colab. serie, care luate împreună pot sugera că în prezent transplantul cardiac sau suportul mecanic poate fi opţiunea preferată faţă de conversia comutatorului arterial.38-41 Cu toate acestea, odată trecută perioada imediat postoperatorie, unele studii raportează că 89% dintre pacienţi vor normaliza funcţia VD şi până la 91% vor normaliza funcţia VS.36.

Jatene şi colab. au raportat pentru prima dată în 1976 o încercare de corectare anatomică adevărată pentru d-TGA în care descriu „operaţia de comutare arterială.42” Rezultatele raportate pe termen lung au fost foarte bune, cu rapoarte de supravieţuire de aproximativ 90% la 10 ani.43-44 Calitatea vieţii după schimbarea arterială este superioară celei a pacienţilor care sunt supuşi unei operaţii de comutare atrială în procente de limitări zilnice ale pacienţilor. Există un procent mic, dar distinct de pacienţi care au probleme cu perfuzia coronariană legată de ischemia coronariană, fie dintr-un curs coronarian anormal, fie din sechelele pe termen lung ale reimplantării coronariene în momentul operaţiei, care pot duce la boli ostiale.46 Rezultatele pe termen lung ale acestor pacienţi cu schimbare arterială nu au fost încă determinate, deoarece majoritatea adolescenţilor sunt acum târzii şi timpurii.

Fontan şi fiziologia ventriculului unic

Un număr considerabil de indivizi cu malformaţii cardiace congenitale complexe au un singur ventricul funcţional. Prin definiţie, un singur ventricul este definit anatomic prin lipsa porţiunii netrabeculate a unui ventricul, care este intrarea ventriculară a fiecărui ventricul. Din punct de vedere clinic, acesta se poate prezenta ca un ventricul de intrare dublă sau de intrare comună cu un ventricul primar funcţional mai mare şi un ventricul

rudimentar mai mic. La pacienţii cu fiziologie de un singur ventricul, există amestec de sânge arterial şi venos. Această amestecare poate duce la cianoză dacă există un flux sanguin pulmonar inadecvat sau la supracirculaţie pulmonară (cu posibilă dezvoltare ulterioară a hipertensiunii pulmonare) dacă există un flux sanguin pulmonar semnificativ prea mare de la un şunt de la stânga la dreapta.

Procedura Fontan serveşte ca paliaţie definitivă pentru pacienţii cu un singur ventricul.47 Procedura Fontan a evoluat încă de la începuturile sale în 1971, deşi premisa de bază rămâne aceeaşi. Operaţia iniţială efectuată de Fontan şi colab. a fost o conexiune atriopulmonară directă, creând o legătură anastomotică directă între atriul drept şi artera pulmonară principală.48 În ultimii ani, această tehnică a fost înlocuită de varianta „Fontan modificat", încorporând un tunel lateral prin atriul drept sau, mai recent,

ani, o conductă cardiacă suplimentară, în care se foloseşte un tub Gore-Tex de la IVC la artera pulmonară dreaptă pentru a ocoli inima dreaptă hipoplastică. Circulaţia Fontan, cunoscută şi sub denumirea de conexiune cavopulmonară totală (TCPC), are ca rezultat devierea directă a sângelui venos sistemic cu flux pasiv prin circuitul pulmonar, deoarece nu există o pompă RV. Operaţia Fontan este acum cea mai frecventă intervenţie chirurgicală efectuată pentru defecte cardiace congenitale după vârsta de 2 ani. O întreagă generaţie de pacienţi cu ventriculi unici, care au suferit operaţia paliativă Fontan, a ajuns acum la vârsta adultă.

Acum cunoaştem tendinţa circulaţiei Fontan de a se descurca bine timp de 20 de ani, dar apoi au un declin clinic progresiv, cu stadiul final al acestui proces adesea denumit „Fontan eşuat". Termenul „Fontan eşuat" se referă la mai multe evenimente clinice care contribuie la un debit cardiac scăzut. Circuitul Fontan eşuat poate exista izolat, dar poate fi văzut şi în combinaţie cu disfuncţia sistolică ventriculară. Mai precis, starea Fontan eşuată se ocupă de ineficienţa circulaţiei atriopulmonare, complicată de lipsa unei adevărate pompe RV care să ajute fluxul sanguin pulmonar. Alte complicaţii care contribuie la această stare sunt tahicardiile atriale recurente (adesea tahicardie intra-atrială reintratoare) şi presiunea ridicată a circuitului Fontan atrial drept.

Fiziologia Fontan normală se bazează pe o rezistenţă vasculară pulmonară normală, scăzută.49 Deteriorarea circuitului atrio-pulmonar poate fi cauzată de fluxul inadecvat la două niveluri: (1) întoarcere venoasă sistemică inadecvată sau (2) întoarcere venoasă pulmonară inadecvată. Restrângerea întoarcerii venoase sistemice poate fi iatrogenă, legată de formarea de tromb sau de un alt proces obstructiv. De asemenea, orice creştere a rezistenţei vasculare pulmonare (cum ar fi infecţiile respiratorii, apneea în somn sau embolii pulmonari) poate duce la scăderea circulaţiei pulmonare şi poate duce în cele din urmă la compromis hemodinamic, care se poate prezenta sub formă de ascită şi edem la nivelul extremităţilor inferioare. Rolul pe care trombii îl joacă în deteriorarea circuitului Fontan nu poate fi exagerat. Fontanul clasic predispune la dilatarea atrială masivă, care poate avea mai puţin flux laminar şi zone potenţiale de stază de sânge. Acest mediu

homodinamic modificat predispune la o „stare de curgere lentă” şi formarea de trombi. Tromburile la orice nivel al returului venos sistemic, dar în special cele care implică atriul drept sau emboliile arterei pulmonare sunt frecvent responsabile pentru eşecul circuitului. Cu toate acestea, compresia venelor pulmonare de către un atriu sever dilatat este semnificativ mai puţin frecventă, dar este totuşi o entitate recunoscută.

Din punct de vedere clinic, poate fi dificil să se diferenţieze simptomele legate de circuitul Fontan eşuat de cele legate de insuficienţa ventriculară, deoarece poate exista o suprapunere semnificativă. Starea Fontan eşuată poate duce la compromis cardiopulmonar şi la un sindrom clinic analog cu insuficienţa cardiacă „pe partea dreaptă” a inimii biventriculare, inclusiv edem la nivelul extremităţilor inferioare, enteropatie cu pierdere de proteine, oboseală uşoară şi intoleranţă la efort. În plus, aceşti pacienţi sunt expuşi riscului de apariţie a aritmiilor atriale macroreintrante (cum ar fi tahicardia intraatrială reintratoare) din cauza dilataţiei atriale drepte severe şi/sau a cicatricilor chirurgicale atriale. De asemenea, cianoza se poate dezvolta din mici scurgeri în circuitul Fontan (care provoacă un şunt de la dreapta la stânga în atriul stâng) sau colaterale venovenoase (cum ar fi de la vena subclavie la venele pulmonare). Tahicardia sau cianoza sunt două afecţiuni care necesită investigaţii suplimentare imediat. Insuficienţa ventriculară stângă concomitentă are ca rezultat congestie pulmonară şi un scenariu clinic general similar cu cel al insuficienţei biventriculare.

Supravegherea atentă este necesară deoarece eşecul circuitului Fontan este obişnuit, în special la pacienţii care au 20 de ani după paliaţia iniţială Fontan. Există o serie de factori de risc care s-a dovedit că plasează un pacient la un risc crescut de defecţiune a circuitului Fontan. Prezenţa conexiunii atriopulmonare (cunoscută sub denumirea de „Fontanul clasic”), vârsta mai tânără la momentul operaţiei, absenţa unei fenestrari deflectoare, anatomia distorsionată a arterei pulmonare, prezenţa unei valve tricuspide drepte ca doar valvă atrioventriculară, o presiune medie în artera pulmonară mai mare sau egală cu 19 mm NY HHA, prezenţa permanentă a unui stimulator cardiac, o clasificare mai slabă a stimulatorului. În schimb, un ventricul stâng morfologic cu concordanţă arterială normală sau un singur ventricul drept tinde să fie protector. Cu toate acestea, la pacienţii cu reparaţie Fontan, predictorii independenţi ai morţii legate de insuficienţa cardiacă sunt prezenţa unui singur ventricul drept morfologic, presiunea atrială dreaptă crescută şi enteropatia cu pierdere de proteine.51

Observarea atentă a dezvoltării insuficienţei cardiace este esenţială pentru îngrijirea acestor pacienţi. Opţiunea de tratament primară pentru eşecul circuitului Fontan este chirurgicală. Procedura de revizuire Fontan, o procedură chirurgicală corectivă efectuată atunci când un circuit Fontan a eşuat, a devenit relativ obişnuită în instituţia noastră în ultimii câţiva ani. Revizia Fontan implică demultirea atriului drept mărit, conversia Fontanului clasic sau a uneia dintre iteraţiile sale anterioare într-un tunel lateral sau un conduct extracardiac, efectuarea unei operaţii Maze modificate şi plasarea unui stimulator cardiac epicardic.52 Unele indicaţii pentru revizuire includ tahicardia supraventriculară, cianoza persistentă, „enterofiziologia” cu pierdere de proteine sau pur şi simplu

„enterofiziologia” fontanică. Selectarea atentă a pacientului şi urmărirea clinică atentă postoperator sunt obligatorii.

Leziuni cu supraîncărcare de volum

Insuficienţa VD se poate dezvolta, de asemenea, ca răspuns la supraîncărcarea volumului VD ca o consecinţă a fluxului crescut către ventriculul drept. Cele mai frecvente cauze asociate congenital sunt defectele septului atrial sau o valvă atrioventriculară regurgitante, care se observă frecvent în cadrul anomaliei Ebstein. Pacienţii cu tetralogie reparată a lui Fallot pot prezenta insuficienţă cardiacă din cauza supraîncărcării de volum şi presiune ca o consecinţă a insuficienţei pulmonare cronice.53-55 Volumul crescut duce la dilatarea compensatorie a ventriculului drept, care iniţial ajută la creşterea debitului cardiac prin îmbunătăţirea contractilităţii prin mecanismul Starling. În timp, dilatarea devine dezadaptativă şi contractilitatea VD scade odată ce dilatarea depăşeşte dimensiunea optimă.

Leziunile de supraîncărcare de volum semnificativ hemodinamic trebuie corectate chirurgical. Majoritatea defectelor septale atriale au opţiunea de a fi închise percutanat sau chirurgical. Opţiunea de închidere percutanată înseamnă că odată ce o leziune semnificativă hemodinamic este identificată, aceasta poate fi reparată electiv cât mai curând posibil pentru a preveni sau a inversa complicaţiile stării cronice de supraîncărcare a volumului. Insuficienţa cardiacă legată de repararea chirurgicală a tetralogiei Fallot şi insuficienţa valvulară pulmonară cronică, în general, ar trebui abordate fie prin înlocuirea chirurgicală a valvei pulmonare, fie prin implantarea valvei pulmonare percutanate. Aceşti pacienţi au suferit cel puţin o operaţie şi, în multe cazuri, operaţii multiple până la vârsta adultă. Repararea chirurgicală a insuficienţei pulmonare poate să nu fie durabilă şi perspectiva unor reparaţii suplimentare prin sternotomii repetate este o provocare. Prin urmare, scopul este adesea de a amâna cât mai mult posibil înainte de înlocuirea valvei pulmonare, în încercarea de a limita numărul total de operaţii cardiace, dar pentru a preveni remodelarea cardiacă negativă permanentă. Există date recente care susţin supravegherea neinvazivă de rutină cu imagistică prin rezonanţă magentică cardiacă (CMR) şi reparaţii chirurgicale înainte ca indicele de volum al ventriculului drept să ajungă la 170 cc/m2.50

TRATAMENTUL MEDICAL AL INSUFICIENTIEI CARDIACA LA ADULTI CU CARDIACO CONGENITALA

Modelul hemodinamic a fost folosit în mod tradiţional pentru a descrie insuficienţa cardiacă care apare la adulţii cu boli cardiace congenitale. Acest model afirmă că inima constă din două pompe cu deplasare pozitivă în serie şi că insuficienţa cardiacă este cauzată de disfuncţia uneia sau a ambelor pompe. Tratamentul dictat de acest model s-a concentrat în primul rând pe îmbunătăţirea contractilităţii pompei şi/sau scăderea rezistenţei împotriva căreia trebuie să lucreze pompa. Accentul farmacologic al acestei terapii implică inotropi, diuretice şi vasodilatatoare.

În ultimii ani, a existat o schimbare de paradigmă în înţelegerea insuficienţei cardiace la adulţi. Modelul neurohormonal formează acum baza pentru înţelegerea şi tratarea

insuficienţei cardiace. Odată cu activarea crescută a mai multor sisteme neurohormonale (vezi capitolele 9 şi 10), există o creştere proporţională a eliberării de citokine (vezi capitolul 11).57-00 Mediul neurohormonal alterat este asociat cu semnele şi simptomele clinice ale insuficienţei cardiace şi remodelarea cardiacă rezultată. disfuncţie,04-05 şi capacitate funcţională slabă.01,02 Studiile ulterioare care examinează efectele inhibitorilor neuroendocrini, cum ar fi p-blocantele,00-70 inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE),71-73 blocanţii receptorilor de angiotensină,74-77 şi inhibitorii aldosteronului au formulat de l78,79 aldosteronului. ipoteza pentru insuficienta cardiaca. Există un număr mic, dar în creştere, de dovezi că răspunsul neurohormonal dezadaptativ joacă un rol important în insuficienţa cardiacă legată de defecte congenitale, în acelaşi mod în care o face în insuficienţa cardiacă din bolile cardiace dobândite. Ca şi în insuficienţa cardiacă a bolilor cardiace dobândite, există activarea mai multor niveluri ale sistemului neuroendocrin. Există activarea concomitentă a sistemelor simpatoadrenergice (Figura 30-4), renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) (Figura 30-5) şi a sistemelor endoteline (vezi Figura 30-4)14,80-85 şi eliberarea de citokine inflamatorii. severitatea insuficientei cardiace (vezi Figura 30-5).14

Management medical ambulatoriu

Există date foarte limitate disponibile cu privire la terapia medicală pentru tratarea insuficienţei cardiace care dezvoltă pacienţi cu boală cardiacă congenitală la adulţi. În consecinţă, la momentul scrierii acestui articol, există date clinice insuficiente pentru a dezvolta algoritmi de tratament „bazaţi pe dovezi". Într-adevăr, datele sunt limitate în primul rând la analize retrospective, serii de cazuri şi rapoarte de caz pentru tratarea acestor pacienţi. Într-adevăr, practic nu există studii prospective în literatura de specialitate a bolilor cardiace congenitale la adulţi. Până în prezent, cele mai multe dintre terapiile care sunt utilizate în practica clinică la pacienţii adulţi cu boli cardiace congenitale au fost extrapolate din studiile privind insuficienţa cardiacă la adulţii cu boală cardiacă dobândită care afectează ventriculul stâng.

Fundamentul farmacoterapiei pentru insuficienţa cardiacă simptomatică la pacienţii cu boală cardiacă congenitală la adulţi include terapia diuretică pentru controlul congestiei vasculare şi edemului pulmonar. Se recomandă prudenţă atunci când se utilizează diuretice la acei pacienţi care au suferit reparaţii Fontan. Fiziologia Fontan duce la umplerea pasivă, nepulsatilă a patului vascular pulmonar, care este, prin urmare, în întregime dependentă de preîncărcare. În consecinţă, reducerea preîncărcării cu sau fără depleţie de volum poate fi dăunătoare debitului cardiac global. În mod similar, pacienţii cu sindrom Eisenmenger sau obstrucţie a tractului de ieşire pulmonară cu hipertrofie a VD şi disfuncţie diastolică ulterioară sunt dependenţi în mod similar de preîncărcare.

Sistemul renină-angiotensină aldosteron (RAAS) este activat de scăderea perfuziei renale cauzată de depleţia volumului intravascular sau debitul cardiac scăzut, restricţia de sodiu sau creşterea impulsului adrenergic şi este activat la pacienţii cu boală cardiacă congenitală la adulţi (vezi Figura 30-4). Deşi o serie de studii la adulţi cu insuficienţă cardiacă avansată au demonstrat beneficiile inhibitorilor ECA asupra funcţiei VS şi remodelării VS la pacienţii

cu insuficienţă cardiacă de clasa I-IV NYHA (vezi capitolul 45),72,88-90 tratamentul cu ramipril timp de 1 an nu a avut nici un efect asupra fracţiei de ejecţie a VD şi nici asupra dimensiunii ventriculului drept într-un mic studiu prospectiv randomizat al pacienţilor cu sistem randomizat de ventricul drept (Fig. 30-7).91

Blocanţii receptorilor de angiotensină (BRA) acţionează pentru a inhiba axa renină-angiotensină pe calea sa comună finală, blocând direct legarea angiotensinei-II de receptorul său (vezi capitolele 9 şi 45). Datele din studiile CHARM-Alternative,75 ELITE, ELITE II şi STRETCH, printre altele, demonstrează efectul pe care ARB-urile îl au asupra disfuncţiei VS şi insuficienţei cardiace. Datele din studiul CHARM-Added74 sugerează că terapia concomitentă cu un inhibitor ECA are un beneficiu suplimentar. În insuficienţa cardiacă, activarea RAAS duce la creşterea expresiei aldosteronului. Expresia crescută a aldosteronului poate duce la o serie de stări patologice, inclusiv leziuni endoteliale, fibroză miocardică şi hipertrofie (vezi capitolul 45).92-97 Pe baza numeroaselor date despre ARA şi antagoniştii aldosteronului în insuficienţa cardiacă dobândită, aceşti agenţi pot fi, de asemenea, luaţi în considerare la începutul cursului de tratament al insuficienţei cardiace congenitale la adulţi.

Una dintre cele mai puternice clase de medicamente din armamentar pentru tratamentul insuficienţei cardiace este cea a p-blocantelor (vezi capitolul 40). Nivelurile crescute cronic de catecolamine pot fi cardiotoxice şi pot provoca apoptoza miocitelor.98-100 Catecolaminele sunt, de asemenea, activatori potenţi ai RAAS.101,102 În plus, p-blocarea ajută la prevenirea şi/sau inversarea remodelării cardiace negative. Studiile clinice precum US Carvedilol,103 MERIT-HF,09 şi CIBIS-II00 au demonstrat în mod repetat importanţa p-blocadei nu numai pentru suprimarea aritmiilor, ci şi pentru insuficienţa progresivă a pompei în formele dobândite de insuficienţă cardiacă. Pe baza datelor actuale privind bolile cardiace dobândite, p-blocantele pot fi luate în considerare şi pentru tratamentul insuficienţei cardiace care apare în cadrul bolii cardiace congenitale la adulţi. Dozele şi precauţiile privind începerea acestor agenţi la pacienţii cu boală cardiacă congenitală adulţilor sunt identice cu cele cu forme dobândite de boli cardiace (vezi capitolul 40).

Management medical internat

Administrarea intravenoasă rămâne modalitatea principală de administrare a medicamentelor utilizate pentru tratarea insuficienţei cardiace decompensate care necesită spitalizare. La fel ca la ambulatoriu

populaţiei, diureticele rămân o piatră de temelie a tratamentului insuficienţei cardiace simptomatice. Ele pot fi utilizate frecvent în tratamentul insuficienţei cardiace asociate cu malformaţii cardiace congenitale. Cu toate acestea, ca şi în cazul terapiei în ambulatoriu, trebuie acordată precauţie extremă atunci când se utilizează diuretice la pacienţii după repararea Fontan.

În hipotensiune arterială cu sau fără debit cardiac scăzut, trebuie utilizaţi vasopresori, inotropi sau o combinaţie a celor două (vezi capitolul 43). Există date foarte limitate despre

utilizarea inotropilor pentru a trata insuficienţa cardiacă decompensată în insuficienţa cardiacă congenitală. La instituţia noastră, dopamina şi dobutamina sunt considerate terapii de primă linie dacă este necesar suport inotrop. Vasopresina, epinefrina şi norepinefrina pot fi adăugate în diferite combinaţii dacă este necesar fie mai mult a-agonism, fie |3-agonism. Se pare că există un rol în creştere pentru inhibitorul de fosfodiesteraza milrinona în tratamentul bolilor cardiace congenitale. În populaţia pediatrică, inhibarea fosfodiesterazei a avut succes nu numai în prevenirea, ci şi în tratamentul unei stări postoperatorii de debit cardiac scăzut după o intervenţie chirurgicală cardiacă104-106 şi în special după paliaţia Fontan.107 Impactul hemodinamic al milrinonei, în special, inotropia, lusitropia şi vasodilataţia pare a fi favorabil pentru tratamentul anumitor sindromuri cardiace congenitale. Nu există studii publicate privind utilizarea antagoniştilor vasopresinei la pacienţii cu boală cardiacă congenitală la adulţi.

Supraveghere

Istoricul clinic şi examenul fizic sunt încă cele mai importante componente ale urmăririi cu succes a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu boală cardiacă congenitală. Urmărirea atentă a simptomelor şi a stării volumului sunt primordiale. Testul de stres cardiopulmonar sau testul de toleranţă la efort pot oferi date obiective, care pot ajuta la determinarea stării funcţionale a pacientului şi a gradului de insuficienţă cardiacă.

Disfuncţia ventriculară, fie stânga, fie dreaptă,108-110 prevesteşte un prognostic mai prost în cazul insuficienţei cardiace decât funcţia ventriculară normală. Presiunea crescută în artera pulmonară este, de asemenea, un predictor al rezultatelor mai rele. Aceste variabile sunt importante nu numai pentru informaţiile de prognostic, dar sunt critice

procesul decizional pentru managementul medical şi chirurgical adecvat. Ecocardiografia bidimensională poate oferi informaţii anatomice şi informaţii funcţionale. Adăugarea examenului Doppler permite evaluarea hemodinamicii cardiace, inclusiv presiunea arterei pulmonare. Ca urmare a multiplelor operaţii cardiace, mulţi adulţi cu boală cardiacă congenitală complexă au frecvent ferestre acustice slabe, ceea ce poate produce o vizualizare suboptimă prin ecocardiografie. Mulţi pacienţi cu inimă congenitală complexă

RENIN ALDOSTERON

**FIGURA 30-5 Nivelurile de renină şi aldosteron la pacienţii adulţi cu boli cardiace congenitale conform clasei funcţionale NYHA. După cum sa arătat, activarea axei renină-aldosteron a fost evidentă la pacienţii adulţi simptomatici cu boli cardiace congenitale faţă de subiecţii de control sau faţă de cei fără simptome. (Din Bolger AP,**

**Sharma R, Li W, et al. Activarea neurohormonală şi sindromul insuficienţei cardiace cronice la adulţii cu boală cardiacă congenitală. Circulation 2002;106:92-99.)**

boala va avea un ventricul drept morfologic sistemic sau un singur ventricul comun. Un obstacol potenţial în examinarea funcţiei morfologice a funcţiei VD sau a ventriculului unic comun a fost legat de dificultăţile în evaluarea precisă, neinvazivă a funcţiei lor. Spre deosebire de ventriculul stâng, anatomia complexă a ventriculului drept exclude estimarea ecocardiografică tradiţională a fracţiei de ejecţie VD. Tehnicile ecocardiografice utilizate pentru a evalua funcţia VD se bazează în mare măsură pe surogate ale fracţiei de ejecţie, cum ar fi excursia inelară măsurată prin Doppler tisular sau necesită ipoteze geometrice complexe pentru a calcula fracţia de ejecţie.111-113.

Imagistica CMR este o modalitate de imagistică mai nouă, care nu este limitată de unele dintre deficienţele ecocardiografiei, ci are un set propriu care o împiedică să fie all inclusive. CMR are o rezoluţie spaţială excelentă. Acest lucru permite informaţii structurale precise şi cuantificarea şunturilor. Unul dintre cele mai importante aspecte ale CMR, acesta oferă practicianului instrumentele pentru o analiză volumetrică precisă, inclusiv calculul reproductibil atât al fracţiilor de ejecţie a ventriculului stâng, cât şi al celui drept. Dacă oricare dintre modalităţile menţionate mai sus nu este disponibilă, atunci angiografia cu radionuclizi sau un studiu SPECT cu închidere, ambele tehnici de imagistică nucleară, pot fi utilizate pentru a oferi o evaluare rezonabilă a fracţiei de ejecţie ventriculară fără presupuneri geometrice. Cu toate acestea, aceste teste necesită radiaţii şi oferă informaţii structurale şi funcţionale limitate.117 Evaluarea în serie a funcţiei cardiace trebuie efectuată de rutină deoarece rezultatele vor ghida terapia. Dacă sunt necesare date hemodinamice mai detaliate, cateterismul cardiac poate fi efectuat de către clinicieni instruiţi în bolile cardiace congenitale.

Suport mecanic (vezi şi capitolul 56)

În ultimele 2 decenii, utilizarea suportului circulator mecanic a devenit mai răspândită. Pentru mulţi pacienţi cu decompensare acută, severă, mecanică temporară

**FIGURA 30-6 Limitarea efortului fizic şi activarea neurohormonală la adulţii cu boală cardiacă congenitală şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă din alte cauze. A, Relaţia dintre consumul maxim de oxigen (MVO2) şi răspunsul ventilator la efort (VE/VCO2) cu clasa funcţională NYHA la 47 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică noncahectică datorată cardiomiopatiei ischemice sau dilatate fără bare albe în figură şi la 28 de pacienţi adulţi cu boală cardiacă congenitală de tip variabil fără bare gri în figură. Nu există diferenţe statistice între cele două grupuri la fiecare nivel de afectare funcţională. B, Relaţia dintre nivelurile plasmatice de norepinefrină şi**

**epinefrină cu clasa funcţională NYHA la aceiaşi 47 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică şi la 52 de pacienţi adulţi cu boli cardiace congenitale de diferite tipuri. Nu există diferenţe statistice între cele două grupuri în ceea ce priveşte norepinefrina. Nivelurile de epinefrină tind să fie mai ridicate la toate nivelurile de afectare funcţională la adulţii cu boală cardiacă congenitală şi sunt semnificativ astfel în ceea ce priveşte clasa III NYHA (cheie ** P < 0,01). (Din Bolger AP, Gatzoulis MA. Towards defining heart failure in adults with congenital heart disease. Int J Cardiol 2004;97([suppl 1]15-23.)**

35

30-

E

25-

20-

E

30

15-

20

10

5

6

5

E

4

0)

3

0)

2

0)

1

0

NYHA

60

50-

40-

10

NYHA

CH 30

**FIGURA 30-7 Efectul ramiprilului asupra structurii şi funcţiei VD la pacienţii cu ventricul drept sistemic. A, Fracţia de ejecţie a ventriculului drept la momentul iniţial şi după 1 an de terapie cu ramipril sau un placebo. (FEVR, fracţia de ejecţie a ventriculului drept). B, volumul diastolic al ventriculului drept la momentul iniţial şi după 1 an de terapie cu ramipril sau un placebo. (RVEDD, volumul diastolic al ventriculului drept). C, Volumul final sistolic al ventriculului drept la momentul iniţial şi după 1 an de terapie cu ramipril sau un placebo. (RVESD, volumul final-sistolic al ventriculului drept). (De la Therrien J, Provost Y, Harrison J, et al. Efectul blocării receptorului de angiotensină asupra funcţiei şi dimensiunii ventriculare drepte sistemice: un studiu mic, randomizat, controlat cu placebo. IntJ Cardiol 2008;129:187-192.)**

sprijinul este adesea necesar. Contrapulsarea cu balon intraaortic este utilizată pe scară largă ca terapie de temporizare în tratamentul insuficienţei cardiace la adulţi. În circuitul Fontan eşuat, s-a demonstrat că contrapulsarea balonului intraaortic (IABP) îmbunătăţeşte circulaţia pulmonară prin scăderea presiunii terminale diastolice VS, ceea ce duce la reducerea presiunii atriale stângi.118 Suportul hemodinamic suplimentar ajută la restabilirea circulaţiei Fontan.118-119. utilizare pe scară largă.

Dispozitivul de asistenţă ventriculară este un dispozitiv semipermanent utilizat pentru a creşte debitul cardiac în cazul cardiomiopatiei severe şi insuficienţei cardiace decompensate. Dispozitivele pot fi fie în principal extracorporeale, fie în principal

intracorporeale. Utilizarea dispozitivului de asistenţă ventriculară ca terapie de destinaţie, punte către transplant sau punte către recuperare a fost bine stabilită în populaţia adultă. Există un număr mic, dar tot mai mare de dovezi care susţin utilizarea VAD într-o anumită capacitate pentru insuficienţa cardiacă congenitală legată de bolile cardiace. Cu toate acestea, există unele limitări în utilizarea dispozitivelor de asistenţă ventriculară la pacienţi din cauza anatomiei lor complexe, care poate include conexiuni arteriale şi venoase anormale.

Oxigenarea cu membrană extracorporală (ECMO) a fost utilizată de mulţi ani pentru pacienţii pediatrici în stare critică. Serveşte ca mijloc de oxigenare temporară a pacienţilor cu hipoxemie refractară din cauze respiratorii sau cardiovasculare. Supravieţuirea atât la copiii cât şi la adulţii care primesc suport ECMO din motive cardiace este de aproximativ 40%.124 Deşi există dovezi că insuficienţa cardiacă legată de bolile cardiace congenitale poate avea rezultate mai proaste asupra ECMO decât cardiomiopatia.125 Populaţia adulţilor cu boli cardiace congenitale continuă să crească la fel ca şi prevalenţa suportului cardiopulmonar mecanic în populaţia generală. Este probabil ca numărul de pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi malformaţii cardiace congenitale care primesc dispozitive de asistenţă mecanică să crească în paralel.

## Terapie chirurgicală

O varietate de opţiuni chirurgicale pot fi disponibile ca terapie de salvare, deoarece aceşti pacienţi dezvoltă insuficienţă cardiacă. Cele mai comune opţiuni chirurgicale pentru fiecare anomalie au fost discutate mai devreme în secţiunile lor respective. Opţiunea chirurgicală finală pentru unii pacienţi este transplantul cardiac. Potrivit UNOS, aproape 7% dintre transplanturile cardiace efectuate în 2007 au fost un rezultat direct al insuficienţei cardiace secundare bolii cardiace congenitale. Aceasta este o creştere de la 5% din transplanturile de inimă în 2002, dar este încă inadecvată pentru numărul de pacienţi cardiaci congenitali cu insuficienţă cardiacă avansată. În plus, pacienţii cu antecedente de boli cardiace congenitale prezintă adesea multe probleme chirurgicale. Ei au adesea o anatomie anormală sau distorsionată ca urmare a defectelor lor. Mulţi vor fi supuşi mai multor operaţii cardiace de-a lungul vieţii, ceea ce îi expune un risc ridicat de aderenţă şi sângerare. Există adesea un istoric extins de expunere la produse din sânge. Având în vedere nivelurile ridicate de anticorpi circulanţi, găsirea unui donator de sânge adecvat poate fi problematică. În centrele cu experienţă, rata mortalităţii pe 1 an pentru transplantul cardiac pentru anomalii congenitale a fost mai scăzută decât cea a cardiomiopatiilor dobândite.126-128.

## Provocări viitoare

Deoarece pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt una dintre subsecţiunile cardiologiei cu cea mai rapidă creştere şi deoarece majoritatea copiilor cu boli cardiace congenitale supravieţuiesc acum până la vârsta adultă, numărul adulţilor cu boli cardiace congenitale şi insuficienţă cardiacă va continua, fără îndoială, să continue să se extindă. Acest lucru

necesită pregătire pentru această nouă populaţie, care ar trebui să includă terapii mai bune bazate pe dovezi şi mai mulţi clinicieni cu experienţă în acest domeniu. În plus, pe măsură ce suportul circulator mecanic continuă să se îmbunătăţească, transplantul cardiac pentru aceste defecte cardiace poate fi necesar mai rar. Acest lucru va continua să ofere provocări şi oportunităţi mari în medicina cardiovasculară, în timp ce ne străduim să oferim cea mai bună îngrijire acestor pacienţi complexi.

REFERINȚE

McMurray, JJ, & Stewart, S. (2000). Epidemiologia, etiologia şi prognosticul insuficienţei cardiace. Heart, 83, 596-602.

Kannel, WB (2000). Incidenţa şi epidemiologia insuficienţei cardiace. Heart Fail Rev, 5, 167-173.

Swedberg, K., Cleland, J., Dargie, H., şi colab. (2005). Linii directoare pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace cronice: rezumat (actualizare 2005): grupul operativ pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace cronice al Societăţii Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 26, 1115-1140.

Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, MG, et al. (2002). Tendinţele pe termen lung în incidenţa şi supravieţuirea cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 347, 1397-1402.

Mendez, GF şi Cowie, MR (2001). Caracteristicile epidemiologice ale insuficienţei cardiace în ţările în curs de dezvoltare: o revizuire a literaturii. Int J Cardiol, 80, 213-219.

McKee, PA, Castelli, WP, McNamara, PM şi colab. (1971). Istoria naturală a insuficienţei cardiace congestive: studiul Framingham. N Engl J Med, 285, 1441-1446.

Mitchell, SC, Korones, SB şi Berendes, HW (1971). Boală cardiacă congenitală la 56.109 naşteri. Incidenţă şi istorie naturală. Circulation, 43, 323-332.

Hoffman, JI, & Christianson, R. (1978). Boală cardiacă congenitală într-o cohortă de 19.502 naşteri cu urmărire pe termen lung. Am J Cardiol, 42, 641-647.

Hoffman, JI şi Kaplan, S. (2002). Incidenţa bolilor cardiace congenitale. J Am Coll Cardiol, 39, 1890-1900.

Wren, C., Reinhardt, Z. şi Khawaja, K. (2008). Tendinţele de douăzeci de ani în diagnosticarea malformaţiilor cardiovasculare neonatale care pun viaţa în pericol. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 93, F33-F35.

Hoffman, JI, Kaplan, S. şi Liberthson, RR (2004). Prevalenţa bolilor cardiace congenitale. Am Heart J, 147, 425-439.

Marelli, AJ, Mackie, AS, Ionescu-Ittu, R., et al. (2007). Boala cardiacă congenitală în populaţia generală: schimbarea prevalenţei şi a distribuţiei pe vârstă. Tiraj, 115, 163-172.

Warnes, CA, Liberthson, R., Danielson, GK, et al. (2001). Grupul de lucru 1: profilul schimbător al bolilor cardiace congenitale în viaţa adultă. J Am Coll Cardiol, 37, 1170-1175.

Bolger, AP, Sharma, R., Li, W. şi colab. (2002). Activarea neurohormonală şi sindromul insuficienţei cardiace cronice la adulţii cu boală cardiacă congenitală. Tiraj, 106, 92-99.

Garson, A., Jr., Allen, HD, Gersony, WM şi colab. (1994). Costul bolilor cardiace congenitale la copii și adulți. Un model pentru evaluarea multicentrică a variațiilor de preț și de practică. Arch Pediatr Adolesc Med, 148, 1039-1045.

Piran, S., Veldtman, G., Siu, S., et al. (2002). Insuficienţă cardiacă şi disfuncţie ventriculară la pacienţii cu ventricul drept unic sau sistemic. Circulation, 105, 1189-1194.

Oechslin, EN, Harrison, DA, Connelly, MS şi colab. (2000). Modul de deces la adulţii cu boală cardiacă congenitală. Am J Cardiol, 86, 1111-1116.

Nieminen, HP, Jokinen, EV şi Sairanen, HI (2007). Cauzele deceselor tardive după chirurgia cardiacă pediatrică: un studiu bazat pe populaţie. J Am Coll Cardiol, 50, 1263-1271.

Yacoub, MH (1979). Cazul pentru corectarea anatomică a transpoziţiei arterelor mari. J Thorac Cardiovasc Surg, 78, 3-6.

Singh, TP, Humes, RA, Muzik, O., şi colab. (2001). Rezervă de flux miocardic la pacienţii cu ventricul drept sistemic după repararea comutatorului atrial. J Am Coll Cardiol, 37, 2120-2125.

Hauser, M., Bengel, FM, Hager, A., et al. (2003). Dereglarea fluxului sanguin miocardic şi a rezervei de flux coronarian a ventriculului anatomic drept sistemic la pacienţii cu transpoziţie corectată congenital a arterelor mari. Heart, 89, 1231-1235.

Hornung, TS, Kilner, PJ, Davlouros, PA, şi colab. (2002). Răspuns hipertrofic excesiv al ventriculului drept la adulţi cu procedura de muştar pentru transpunerea arterelor mari. Am J Cardiol, 90, 800-803.

Babu-Narayan, SV, Goktekin, O., Moon, JC, et al. (2005). Rezonanţa magnetică cardiovasculară de îmbunătăţire tardivă cu gadoliniu a ventriculului drept sistemic la adulţi cu intervenţie chirurgicală anterioară de redirecţionare atrială pentru transpunerea arterelor mari. Tiraj, 111, 2091-2098.

Hartke, LP, Gilkeson, RC, O'Riordan, MA, et al. (2006). Evaluarea fibrozei ventriculare drepte în bolile cardiace congenitale la adulţi folosind imagistica prin rezonanţă magnetică îmbunătăţită cu gadoliniu: experienţa iniţială la pacienţii cu condiţii de încărcare a ventriculului drept. Congenit Heart Dis, 1, 192-201.

McGrath, LB, Kirklin, JW, Blackstone, EH şi colab. (1985). Moartea şi alte evenimente după repararea cardiacă în conexiune atrioventriculară discordante. J Thorac Cardiovasc Surg, 90, 711-728.

Termignon, JL, Leca, F., Vouhe, PR, et al. (1996). Repararea „clasică” a transpoziţiei corectate congenital şi a defectului septal ventricular. Ann Thorac Surg, 62, 199-206.

van Son, JA, Danielson, GK, Huhta, JC, et al. (1995). Rezultate tardive ale înlocuirii valvei atrioventriculare sistemice în transpoziţie corectată. J Thorac Cardiovasc Surg, 109, 642-652, discuţie 652-653.

Presbitero, P., Somerville, J., Rabajoli, F., et al. (1995). Transpunerea corectată a arterelor mari fără defecte asociate la pacienţii adulţi: profil clinic şi urmărire. Br Heart J, 74, 57-59.

Senning, A. (1959). Corectarea chirurgicală a transpoziţiei marilor vase. Chirurgie, 45, 966-980.

Mustard, WT (1964). Corectare reuşită în două etape a transpunerii marilor vase. Chirurgie, 55, 469-472.

Reich, O., Voriskova, M., Ruth, C., et al. (1997). Performanţa ventriculară pe termen lung după corecţia intra-atrială a transpoziţiei: umplerea ventriculului stâng este limitarea majoră. Heart, 78, 376-381.

Graham, TP, Jr. (1982). Reziduurile şi sechelele hemodinamice în urma reparării intra-atriale a transpoziţiei arterelor mari: o revizuire. Pediatr Cardiol, 2, 203-213.

Graham, TP, Jr., Burger, J., Bender, HW, şi colab. (1985). Îmbunătăţirea funcţiei ventriculare drepte după repararea intra-atrială a transpoziţiei arterelor mari. Tiraj, 72, II45-II51.

Wong, KY, Venables, AW, Kelly, MJ şi colab. (1988). Studiu longitudinal al funcţiei ventriculare după operaţia Mustard pentru transpunerea arterelor mari: o urmărire pe termen lung. Br Heart J, 60, 316-323.

Poirier, NC şi Mee, RB (2000). Recondiţionare ventriculară stângă şi corecţie anatomică pentru disfuncţia ventriculară dreaptă sistemică. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 3, 198-215.

Poirier, NC, Yu, JH, Brizard, CP, et al. (2004). Rezultatele pe termen lung ale recondiţionării ventricularului stâng I şi corecţiei anatomice pentru disfuncţia sistemică a ventriculului drept după procedurile de comutare atrială I. J Thorac Cardiovasc Surg, 127, 975-981.

Cochrane, AD, Karl, TR şi Mee, RB (1993). Conversie în etape la comutare arterială pt

insuficienţă tardivă a ventriculului drept sistemic. Ann Thorac Surg, 56, 854-861, discuţie 861-862. 30

Benzaquen, BS, Webb, GD, Colman, JM, et al. (2004). Operaţia de comutare arterială după procedurile Mustard la pacienţii adulţi cu transpunere a arterelor mari: este timpul să ne revizuim strategia? Am Heart J, 147, E8.

Burkhart, HM, Dearani, JA, Williams, WG şi colab. (2004). Rezultate tardive ale comutării atriale paliative pentru transpoziţie, defect septal ventricular şi boală obstructivă vasculară pulmonară. Ann Thorac Surg, 77, 464-468, discuţie 468-469.

Cetta, F., Bonilla, JJ, Lichtenberg, RC, et al. (1997). Corecţia anatomică a dextrotranspoziţiei arterelor mari la un pacient de 36 de ani. Mayo Clin Proc, 72, 245-247.

Padalino, MA, Stellin, G., Brawn, WJ, et al. (2000). Operaţie de comutare arterială după recalificarea ventriculului stâng la adult. Ann Thorac Surg, 70, 1753-1757.

Lincoln, C., Hasse, J., Anderson, RH, et al. (1976). Corectia chirurgicala in levotranspunerea completa a arterelor mari cu un defect septal ventricular subaortic neobisnuit. Am J Cardiol, 38, 344-351.

de Koning, WB, van Osch-Gevers, M., Harkel, AD, et al. (2008). Rezultatele urmăririi la 10 ani după operaţia de comutare arterială pentru transpunerea arterelor mari: compararea stării de sănătate cardiologică şi a calităţii vieţii legate de sănătate cu cele ale unei populaţii normale de referinţă. Eur JPediatr,167(9), 995-1004.

von Bernuth, G. (2000). La 25 de ani de la prima procedură de comutare arterială: rezultate pe termen mediu. Thorac Cardiovasc Surg, 48, 228-232.

Culbert, EL, Ashburn, DA, Cullen-Dean, G., et al. (2003). Calitatea vieţii copiilor după repararea transpoziţiei arterelor mari. Circulation, 108, 857-862.

Raisky, O., Bergoend, E., Agnoletti, G., et al. (2007). Leziuni tardive ale arterei coronare după operaţia de comutare arterială neonatală: rezultatele revascularizării coronariene chirurgicale. Eur J Cardiothorac Surg, 31, 894-898.

Jahangiri, M., Ross, DB, Redington, AN, et al. (1994). Tromboembolismul după procedura Fontan şi modificările acesteia. Ann Thorac Surg, 58, 1409-1413, discuţie 1413-1414.

Fontan, F., Mounicot, FB, Baudet, E., et al. (1971). „Corectarea" atreziei tricuspidiene. 2 cazuri „corectate" folosind o nouă tehnică chirurgicală. Ann Chir Thorac Cardiovasc, 10, 39-47.

Gewillig, M., & Kalis, N. (2000). Aspecte fiziopatologice după anastomoză cavopulmonară. Thorac Cardiovasc Surg, 48, 336-341.

Driscoll, DJ, Offord, KP, Feldt, RH şi colab. (1992). Urmărire de la cinci până la cincisprezece ani după operaţia Fontan. Circulation, 85, 469-496.

Khairy, P., Fernandes, SM, Mayer, JE, Jr., et al. (2008). Supravieţuirea pe termen lung, moduri de deces şi predictori ai mortalităţii la pacienţii cu operaţie Fontan. Tiraj, 117, 85-92.

Morales, DL, Dibardino, DJ, Braud, BE, et al. (2005). Salvarea Fontanului defect: tunel lateral versus conduct extracardiac. Ann Thorac Surg, 80, 1445-1451, discuţie 1451-1452.

Davlouros, PA, Kilner, PJ, Hornung, TS şi colab. (2002). Funcţia ventriculului drept la adulţii cu tetralogie reparată a lui Fallot evaluată cu imagistica prin rezonanţă magnetică cardiovasculară: rolul dăunător al anevrismelor de ieşire din ventricul drept sau al akineziei şi interacţiunea adversă a ventriculului drept la stânga. J Am Coll Cardiol, 40, 2044-2052.

Geva, T., Sandweiss, BM, Gauvreau, K., et al. (2004). Factori asociaţi cu starea clinică afectată la supravieţuitorii pe termen lung ai tetralogiei reparaţiei Fallot evaluaţi prin imagistica prin rezonanţă magnetică. J Am Coll Cardiol, 43, 1068-1074.

Helbing, WA, Niezen, RA, Le Cessie, S., et al. (1996). Funcţia diastolică a ventriculului drept la copiii cu insuficienţă pulmonară după repararea tetralogiei Fallot: evaluare volumetrică prin maparea vitezei rezonanţei magnetice. J Am Coll Cardiol, 28, 1827-1835.

Therrien, J., Provost, Y., Merchant, N., şi colab. (2005). Momentul optim pentru înlocuirea valvei pulmonare la adulţi după tetralogia reparaţiei Fallot. Am J Cardiol, 95, 779-782.

Sigurdsson, A., & Swedberg, K. (1996). Rolul activării neurohormonale în insuficienţa cardiacă cronică şi postinfarctul miocardic. Am Heart J, 132, 229-234.

Benedict, CR, Johnstone, DE, Weiner, DH şi colab. (1994). Relaţia activării neuroumorale cu variabilele clinice şi gradul de disfuncţie ventriculară: un raport din registrul studiilor privind disfuncţia ventriculară stângă. Anchetatorii SOLVD. J Am Coll Cardiol, 23, 1410-1420.

Packer, M. (1988). Interacţiuni şi adaptări neurohormonale în insuficienţa cardiacă congestivă. Circulation, 77, 721-730.

Packer, M., Lee, WH, Kessler, PD, şi colab. (1987). Rolul mecanismelor neurohormonale în determinarea supravieţuirii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă. Circulaţie, 75, IV80-IV92.

Sigurdsson, A., Amtorp, O., Gundersen, T., et al. (1994). Activarea neurohormonală la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă uşoară sau moderată şi efectele ramiprilului. Grupul de studiu al studiului ramipril. Br Heart J, 72, 422-427.

Wei, CM, Lerman, A., Rodeheffer, RJ, et al. (1994). Endotelina în insuficienţa cardiacă congestivă umană. Circulaţie, 89, 1580-1586.

Cohn, JN, Levine, TB, Olivari, MT, et al. (1984). Noradrenalina plasmatică ca ghid de prognostic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică. N Engl J Med, 311, 819-823.

Thomas, JA şi Marks, BH (1978). Noradrenalina plasmatică în insuficienţa cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 41, 233-243.

Eriksson, SV, Eneroth, P., Kjekshus, J., et al. (1994). Activarea neuroendocrină în relaţie cu funcţia ventriculară stângă în insuficienţa cardiacă congestivă cronică severă: o analiză de

subgrup din studiul cooperativ de supravieţuire al enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). Clin Cardiol, 17, 603-606.

Anchetatori şi Comitete CIBIS-II. (1999). Studiul II al bisoprololului insuficienţei cardiace (CIBIS-II): un studiu randomizat. Lancet, 353, 9-13.

Packer, M., O'Connor, CM, Ghali, JK, et al. (1996). Efectul amlodipinei asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică severă. Grup de studiu prospectiv randomizat de evaluare a supravieţuirii amlodipinei. NEngl J Med, 335, 1107-1114.

Waagstein, F., Bristow, MR, Swedberg, K., şi colab. (1993). Efectele benefice ale metoprololului în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Metoprolol în grupul de studiu privind cardiomiopatia dilatată (MDC). Lancet, 342, 1441-1446.

Grupul de studiu MERIT-HF. (1999). Efectul metoprololului CR/XL în insuficienţa cardiacă cronică: studiu randomizat de intervenţie cu metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Poole-Wilson, PA, Swedberg, K., Cleland, JG şi colab. (2003). Comparaţia dintre carvedilol şi metoprolol cu privire la rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică în studiul european carvedilol sau metoprolol (COMET): studiu controlat randomizat. Lancet, 362, 7-13.

The, CONSENS (1987). Grupul de studiu al procesului. Efectele enalaprilului asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă severă. Rezultatele studiului cooperativ de supravieţuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). N Engl J Med, 316, 1429-1435.

Anchetatorii SOLVD. (1991). Efectul enalaprilului asupra supravieţuirii la pacienţii cu fracţii de ejecţie ventriculare stângi reduse şi insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med, 325, 293-302.

Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., et al. (2000). Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu risc crescut. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. N Engl J Med, 342, 145-153.

McMurray, JJ, Ostergren, J., Swedberg, K., şi colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolică a ventriculului stâng redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. Lancet, 362, 767-771.

Granger, CB, McMurray, JJ, Yusuf, S., şi colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi cu funcţie sistolică redusă a ventriculului stâng, intoleranţi la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. Lancet, 362, 772-776.

Pitt, B., Poole-Wilson, PA, Segal, R., et al. (2000). Efectul losartanului în comparaţie cu captopril asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică: studiu randomizat - studiul de supravieţuire al insuficienţei cardiace losartan ELITE II. Lancet, 355, 1582-1587.

Pitt, B., Segal, R., Martinez, FA, şi colab. (1997). Studiu randomizat cu losartan versus captopril la pacienţii de peste 65 de ani cu insuficienţă cardiacă (evaluarea losartanului în studiul la vârstnici, ELITE). Lancet, 349, 747-752.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 348, 1309-1321.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Investigatorii studiului randomizat de evaluare a aldactonei. N Engl J Med, 341, 709-717.

Lang, RE, Unger, T., Ganten, D., et al. (1985). Concentraţiile peptidei natriuretice atriale alfa în plasma copiilor cu boli cardiace şi pulmonare congenitale. Br Med J (Clin Res Ed), 291, 1241.

Lees, MH (1966). Excreţia metabolitului catecolaminei la sugarii cu insuficienţă cardiacă. JPediatr, 69, 259-265.

Scammell, AM şi Diver, MJ (1987). Activitatea reninei plasmatice la sugarii cu boli cardiace congenitale. Copilul Arch Dis, 62, 1136-1138.

Yoshibayashi, M., Nishioka, K., Nakao, K., et al. (1991). Nivelurile plasmatice de endoteline la copiii sănătoşi: valori ridicate în copilăria timpurie. J Cardiovasc Pharmacol, 17(suppl 7), S404-S405.

Iivainen, TE, Groundstroem, KW, Lahtela, JT, et al. (2000). Peptida natriuretică atrială N-terminală serică la pacienţii adulţi târziu după repararea chirurgicală a defectului septal atrial. Eur J Heart Fail, 2, 161-165.

Tulevski, II, Groenink, M., van Der Wall, EE, et al. (2001). Creşterea creierului şi a peptidelor natriuretice atriale la pacienţii cu suprasolicitare cronică a presiunii ventriculare drepte: corelaţia dintre neurohormonii plasmatici şi disfuncţia ventriculului drept. Inima, 86, 27-30.

Sharma, R., Bolger, AP, Li, W., şi colab. (2003). Niveluri circulante crescute de citokine inflamatorii şi endotoxină bacteriană la adulţii cu boală cardiacă congenitală. Am J Cardiol, 92, 188-193.

Yilmaz, E., Ustundag, B., Sen, Y., şi colab. (2007). Nivelurile de Ghrelin, TNF-alfa şi IL-6 la copiii cu boală cardiacă congenitală cianotică şi acianotică. Mediators Inflamm, 2007:32403.

Packer, M., Poole-Wilson, PA, Armstrong, PW, et al. (1999). Efectele comparative ale dozelor mici şi mari ale inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei, lisinopril, asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică. grup de studiu ATLAS. Circulation, 100, 2312-2318.

Swedberg, K., Held, P., Kjekshus, J., et al. (1992). Efectele administrării precoce a enalaprilului asupra mortalităţii la pacienţii cu infarct miocardic acut. Rezultatele noului studiu cooperativ de supravieţuire al enalaprilului scandinav II (CONSENSUS II). N Engl J Med, 327, 678-684.

Swedberg, K., Held, P., Kjekshus, J., et al. (1992). Efectele administrării precoce a enalaprilului asupra mortalităţii la pacienţii cu infarct miocardic acut. Rezultatele noului studiu cooperativ de supravieţuire al enalaprilului scandinav II (CONSENSUS II). N Engl J Med, 327, 678-684.

Therrien, J., Provost, Y., Harrison, J., şi colab. (2008). Efectul blocării receptorilor de angiotensină asupra funcţiei şi dimensiunii ventriculului drept sistemic: un studiu mic, randomizat, controlat cu placebo. Int J Cardiol, 129, 187-192.

Brilla, CG şi Weber, KT (1992). Excesul de mineralocorticoizi, sodiu alimentar şi fibroză miocardică. J Lab Clin Med, 120, 893-901.

Robert, V., Heymes, C., Silvestre, JS, et al. (1999). Subtipul receptorului de angiotensină AT1 ca ţintă cardiacă a aldosteronului: rol în fibroza indusă de sare de aldosteron. Hipertensiune arterială, 33, 981-986.

Rocha, R., Stier, CT, Jr., Kifor, I., et al. (2000). Aldosteron: un mediator al necrozei miocardice şi al arteriopatiei renale. Endocrinologie, 141, 3871-3878.

Silvestre, JS, Heymes, C., Oubenaissa, A., et al. (1999). Rolul aldosteronului cardiac în remodelarea ventriculară post-infarct la şobolani. Arch Mal Coeur Vaiss, 92, 991-996.

Weber, KT şi Brilla, CG (1992). Factori asociaţi cu fibroza reactivă şi reparatoare a miocardului. Basic Res Cardiol, 87(suppl 1), 291-301.

Young, M., Head, G., & Funder, J. (1995). Determinanţi ai fibrozei cardiace în stările experimentale de hipermineralocorticoide. Am J Physiol, 269, E657-E662.

Mann, DL şi Bristow, MR (2000). Mecanisme şi modele în insuficienţa cardiacă: modelul biomecanic şi nu numai. Circulation, 111, 2837-2849.

Communal, C., Singh, K., Pimentel, DR, et al. (1998). Noradrenalina stimulează apoptoza la miocitele ventriculare de şobolan adulţi prin activarea căii beta-adrenergice. Circulation, 98, 1329-1334.

Mann, DL, Kent, RL, Parsons, B., şi colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85, 790-804.

Hirsch, AT, Pinto, YM, Schunkert, H., şi colab. (1990). Rolul potenţial al sistemului de reninangiotensină tisulară în patofiziologia insuficienţei cardiace congestive. Am J Cardiol, 66, 22D-30D,, discuţie 30D-32D.

Johnson, JA, Davis, JO şi Witty, RT (1971). Efectele catecolaminelor şi ale stimulării nervilor renali asupra eliberării de renină în rinichiul nefiltrant. Circ Res, 29, 646-653.

Willerson, JT (ed.). (1996). Efectul carvedilolului asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulaţie, 94, 592.

Hoffman, TM, Wernovsky, G., Atz, AM, et al. (2002). Studiul privind utilizarea profilactică intravenoasă a milrinonei după operaţie cardiacă în pediatrie (PRIMACORP). Utilizarea profilactică intravenoasă a milrinonei după operaţia cardiacă în pediatrie. Am Heart J, 143, 15-21.

Hoffman, TM, Wernovsky, G., Atz, AM, et al. (2003). Eficacitatea şi siguranţa milrinonei în prevenirea sindromului debitului cardiac scăzut la sugari şi copii după o intervenţie chirurgicală corectivă pentru bolile cardiace congenitale. Circulation, 107, 996-1002.

Khazin, V., Kaufman, Y., Zabeeda, D., şi colab. (2004). Milrinonă şi oxid nitric: efect combinat asupra presiunii arterelor pulmonare după bypass cardiopulmonar la copii. J Cardiothorac Vasc Anesth, 18, 156-159.

Sorensen, GK, Ramamoorthy, C., Lynn, AM şi colab. (1996). Efectele hemodinamice ale amrinonei la copii după operaţia Fontan. Anesth Analg, 82, 241-246.

Konstam, MA, Gheorghiade, M., Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele tolvaptanului pe cale orală la pacienţii spitalizaţi pentru agravarea insuficienţei cardiace: studiul rezultat EVEREST. JAMA, 297(12), 1319-1331.

Field, ME, Solomon, SD, Lewis, EF şi colab. (2006). Disfuncţia ventriculară dreaptă şi rezultatul advers la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. J Card Fail, 12, 616-620.

Kjaergaard, J., Akkan, D., Iversen, KK, şi colab. (2007). Disfuncţia ventriculară dreptă ca un predictor independent al mortalităţii pe termen scurt şi lung la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Eur J Heart Fail, 9, 610-616.

La Vecchia, L., Varotto, L., Zanolla, L., et al. (2006). Funcţia ventriculului drept prezice supravieţuirea fără transplant în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 7, 706-710.

De Simone, R., Wolf, I., Mottl-Link, S., et al. (2005). Evaluarea intraoperatorie a volumului şi funcţiei ventriculului drept. Eur J Cardiothorac Surg, 27, 988-993.

Kaul, S., Tei, C., Hopkins, JM, et al. (1984). Evaluarea funcţiei ventriculului drept folosind ecocardiografie bidimensională. Am Heart J, 107, 526-531.

Ochiai, Y., Morita, S., Tanoue, Y., et al. (1999). Utilizarea ecocardiografiei transesofagiene pentru evaluarea postoperatorie a funcţiei ventriculului drept. Ann Thorac Surg, 67, 146-152, discuţie 153.

Helbing, WA, Rebergen, SA, Maliepaard, C., et al. (1995). Cuantificarea funcţiei ventriculului drept cu imagistica prin rezonanţă magnetică la copiii cu inimă normală şi cu boli cardiace congenitale. Am Heart J, 130, 828-837.

Jauhiainen, T., Jarvinen, VM, Hekali, PE, et al. (1998). Analiza volumetrică a ecoului de gradient MR a gipsurilor cardiace umane: concentrare pe ventriculul drept. J Comput Assist Tomogr, 22, 899-903.

Markiewicz, W., Sechtem, U., & Higgins, CB (1987). Evaluarea ventriculului drept prin rezonanţă magnetică. Am Heart J, 113, 8-15.

Wackers, FJ, Berger, HJ, Johnstone, DE şi colab. (1979). Imagistica multiplă de sânge cardiac pentru fracţia de ejecţie a ventriculului stâng: validarea tehnicii şi evaluarea variabilităţii. Am J Cardiol, 43, 1159-1166.

Nawa, S., Sugawara, E., Murakami, T., et al. (1988). Eficacitatea pompei cu balon intra-aortic pentru circulaţia Fontan necorespunzătoare. Piept, 93, 599-603.

Chowdhury, Marea Britanie, Kothari, SS şi Subramaniam, GK (2007). Contrapulsatie cu balon intra-aortic la un pacient cu circulatie Fontan defectuoasa. Cardiol Young, 17, 102-104.

Merkle, F., Boettcher, W., Stiller, B., şi colab. (2003). Asistenţă cardiacă mecanică pulsatilă la pacienţii pediatrici cu dispozitivul de asistenţă ventriculară a inimii Berlin. J Extra Corpo-por Technol, 35, 115-120.

Petrofski, JA, Hoopes, CW, Bashore, TM, et al. (2003). Suportul ventricular mecanic scade rezistenţa vasculară pulmonară la un pacient cu boală cardiacă congenitală. Ann Thorac Surg, 75, 1005-1007.

Blume, ED, Naftel, DC, Bastardi, HJ, et al. (2006). Rezultatele copiilor conectaţi la transplantul de inimă cu dispozitive de asistenţă ventriculară: studiu multi-instituţional. Circulaţie, 113, 2313-2319.

Undar, A., McKenzie, ED, McGarry, MC, şi colab. (2004). Rezultatele pacienţilor cu intervenţii chirurgicale pe inimă congenitale după suport extracorporeal la Spitalul de Copii din Texas. Artif Organs, 28, 963-966.

Dalton, HJ, Rycus, PT şi Conrad, SA (2005). Update on extracorporeal life support 2004. Semin Perinatol, 29, 24-33.

Fiser, WP, Yetman, AT, Gunselman, RJ şi colab. (2003). Oxigenarea cu membrană extracorporeală arteriovenoasă pediatrică (ECMO) ca punte către transplantul cardiac. J Heart Lung Transplant, 22, 770-777.

Pigula, FA, Gandhi, SK, Ristich, J., et al. (2001). Transplantul cardiopulmonar pentru boala cardiacă congenitală la adult. J Heart Lung Transplant, 20, 297-303.

Simmonds, J., Burch, M., Dawkins, H., şi colab. (2008). Transplantul cardiac după operaţia congenitală a inimii: îmbunătăţirea rezultatelor şi a obiectivelor viitoare. Eur J Cardiothorac Surg, 34(2), 313-317.

Speziali, G., Driscoll, DJ, Danielson, GK şi colab. (1998). Transplantul cardiac pentru malformaţii cardiace congenitale în stadiu terminal: experienţa Clinicii Mayo. Echipa Mayo de transplant cardiotoracic. Mayo Clin Proc, 73, 923-928.

## CAPITOLUL 31

Accentul acestui capitol este cazul special al insuficienţei cardiace datorate infecţiei virale şi autoimunităţii postvirale. Deşi o mare varietate de leziuni toxice, metabolice şi infecţioase pot duce la miocardită, virusurile sunt o cauză majoră a miocarditei în America de Nord şi Europa. Spectrul de viruşi detectaţi la pacienţii cu cardiomiopatie se schimbă de la enterovirusuri, în special Coxsackie B (CVB), la sfârşitul secolului al XX-lea, la parvovirusul B19, mai multe virusuri herpetice şi o mulţime de virusuri mai puţin răspândite astăzi. Sindroamele clinice şi histopatologia asociate cu virusurile mai noi diferă oarecum de miocardita tipică cu enterovirus. Cu toate acestea, aproape toate cunoştinţele referitoare la patogenia celulară şi moleculară a cardiomiopatiei virale derivă din studiile tulpinilor virulente ale virusului CVB sau encefalomiocarditei la rozătoare şi sisteme de cultură celulară predispuse genetic. În aceste modele, leziunea virală directă şi imunitatea înnăscută şi, ulterior, adaptativă, mediată de limfocite, specifică ţesutului duce la miocardită acută şi adesea cardiomiopatie dilatativă (DCM) (vezi capitolul 24). În schimb, patogeneza DCM din cauza virusurilor mai noi, cum ar fi parvovirusul B19, nu este bine înţeleasă. Pentru majoritatea virusurilor, diagnosticul necesită analiza moleculară a ţesutului biopsiei endomiocardice. Studiile diferă cu privire la importanţa prognostică a genomilor virali în inimă. Rolul tratamentelor antivirale şi imunomodulatoare pentru pacienţii cu cardiomiopatie asociată cu genomi virali sau caracteristici ale autoimunităţii postvirale sunt acum evaluate în studii clinice randomizate.

### Cauza

Miocardita, definită histologic ca inflamaţie a miocardului, poate fi considerată în două mari categorii: virală, care include afectarea mediată imun după leziunea iniţială, şi nonviral. Miocardita virală este o cauză semnificativă a DCM fulminantă şi acută.1 Persistenţa virală în absenţa inflamaţiei tipice se observă la până la 67% dintre pacienţii cu DCM cronică.2 Unele virusuri, în special parvovirusul B19, pot provoca disfuncţie diastolică şi dureri

toracice şi DCM, eventual prin disfuncţii endoteliale şi microdisfuncţii asociate ischemiei3. afectarea miocardică poate fi mediată prin toxicitate directă sau printr-un răspuns imun înnăscut şi dobândit.4 Astfel cardiomiopatia virală poate apărea fără inflamaţie celulară. În schimb, miocardita non-virală poate fi cauzată de o varietate de tulburări toxice, metabolice, alergice şi infecţioase. Aceste forme mai puţin frecvente de miocardită, inclusiv miocardita cu celule gigantice (GCM), miocardita eozinofilă şi miocardita granulomatoasă, vor fi discutate în ultimele secţiuni ale acestui capitol.

Bowles şi colab. au demonstrat genomul enteroviral în ţesutul cardiac al pacienţilor cu miocardită în 1986.5 Prin anii 1990, enterovirusurile, detectate de obicei prin reacţia în lanţ a polimerazei (PCR), au fost asociate în mod obişnuit cu cardiomiopatia dilatată acută şi cronică. Începând cu mijlocul anilor 1990, genomii adenovirusului au fost identificaţi la pacienţii supuşi unui transplant de inimă şi la cei cu miocardită acută.6 Spre deosebire de enterovirus, infecţia cu adenovirus a fost asociată cu o inflamaţie celulară redusă. Importanţa infecţiei virale a fost documentată în mai multe serii de cazuri în care este legată infecţia virală

CH 31

miocit;

toxină

Virus

Virus

Răspândirea epitopului între epitopii miocardici endogeni

Leziuni în curs de desfăşurare cu infecţie virală persistentă sau răspuns imun

Moartea celulelor miocitelor din leziuni virale directe, celule T citolitice sau apoptoză

Leziunea iniţială a miocitelor de la agent patogen sau toxină

RĂNIRE ŞI RĂSPUNS IMUN ÎNAT

Virus sau

Expunerea sistemului imunitar înnăscut la agenţi patogeni şi antigene intracelulare sechestrate

Scăderea funcţiei de reglare a celulelor T, activarea celulelor T citolitice şi creşterea citokinelor Th1 şi Th2

Clearance-ul viral şi reglarea în jos a răspunsului imun

RĂSPUNS IMUN DOBĂTIT

RECUPERARE SAU CARDIOMIOPATIE PERSISTENTĂ

Celulele prezentatoare de antigen stimulează răspunsul patogenului/specific celulelor T

Anticorpi la

agenţii patogeni pot reacţiona încrucişat cu epitopii endogeni (de exemplu, miozina cardiacă şi receptorul p-adrenergic)

**FIGURA 31-1 Patogenia miocarditei. Înţelegerea actuală a patogenezei celulare şi moleculare a miocarditei postvirale şi autoimune se bazează exclusiv pe modele animale. În aceste modele, progresia de la leziunea acută la cardiomiopatia cronică dilatată poate fi simplificată într-un proces în trei etape. Leziunea acută duce la afectarea cardiacă, expunerea antigenelor intracelulare, cum ar fi miozina cardiacă, şi activarea sistemului imunitar înnăscut. De-a lungul săptămânilor, imunitatea specifică care este mediată de limfocitele T şi anticorpii direcţionaţi împotriva agenţilor patogeni şi a epitopilor inimii endogeni similari provoacă o inflamaţie puternică. La majoritatea pacienţilor, agentul patogen este eliminat şi reacţia imună este reglată în jos cu puţine sechele. Cu toate acestea, la alţi pacienţi, virusul nu este eliminat şi provoacă leziuni persistente ale miocitelor, iar inflamaţia specifică inimii poate persista din cauza recunoaşterii greşite a antigenelor endogene ale inimii ca entităţi patogene. APC înseamnă celulă prezentatoare de antigen. (Cooper LT Jr. Myocarditis. N EnglJ Med 2009;360:1526-1538.)**

factorul de iniţiere eucariotic 4y şi alte proteine gazdă.23 CVB determină oprirea ciclului celular prin proteoliza dependentă de ubiquitină a ciclinei D1.24 Necroza şi apoptoza provoacă moartea miocitelor în câteva ore de la infecţie.4

Răspunsul imun înnăscut este esenţial pentru apărarea gazdei. La începutul cursului unei infecţii (vezi şi capitolul 11), CVB reglează pozitiv receptorul toll-like (TLR) 4 pe macrofage, stimulează maturarea celulelor prezentatoare de antigen, duce la eliberarea de citokine proinflamatorii25 şi scade funcţia de reglare a celulelor T26. ligand. Activarea TLR 2 şi 8 pe monocite eliberează citokine proinflamatorii.27 În primele zile după infecţie, celulele dendritice şi alte celule miocardice rezidente produc citokine, inclusiv interferon-y, factor de necroză tumorală-^, interleukină-1 şi interleukină-6 printr-un factor de diferenţiere mieloid (Răspunsul iniţial al căii mieloide dependente de calea imună)-28. în special niveluri mai ridicate ale citokinelor Th1 şi Th2, sunt asociate cu dezvoltarea cardiomiopatiei.29 Un efort de a transpune aceste cunoştinţe de la modelele animale în informaţii utile din punct de vedere prognostic este studiul IMAC-2 finalizat recent, care urmăreşte să coreleze nivelurile circulante ale citokinelor şi polimorfismele genelor cu DCM de recuperare a ventriculului stâng (LV).

Leziunile inflamatorii se dezvoltă din limfocite natural killer, CD4 şi CD8 pozitive. Limfocitele T sunt mediatori cheie ai miocarditei autoimune experimentale.30-31 Studiile experimentale la şoareci sugerează că celulele T circulante, cu aviditate scăzută, care elud toleranţa centrală şi periferică, pot provoca boli de inimă mediate imun dacă sunt stimulate cu cantităţi mari de auto-antigene. bine.34

Spre deosebire de subseturile de celule T efectoare, populaţiile de celule T reglatoare, cum ar fi celulele T CD4(+)CD25(+)FOXp3(+) sunt regulatori negativi importanţi ai inflamaţiei în miocardita CVB.

Autoanticorpi la o varietate de antigene cardiace sunt prezenţi la până la 80% dintre pacienţii cu miocardită şi DCM.37 Epitopii de pe CVB şi proteina M streptococică sunt împărtăşiţi cu miozina cardiacă, ceea ce poate duce la anti-autoimunitate prin mimetism antigenic.38 După leziunea iniţială şi clearance-ul viral, miozina cardiacă poate oferi o sursă de antigenă cronică a encarditei. Anticorpii la miozina cardiacă pot provoca leziuni ale miocitelor prin legarea de receptorul p-adrenergic şi prin stimularea protein kinazei A.39

O provocare majoră este de a distinge autoreactivitatea imună, care apare frecvent în cursul clearance-ului viral normal, de boala autoimună, în care anticorpii anticardiaci şi celulele T contribuie de fapt la cardiomiopatie. Prin urmare, o temă majoră a cercetării în curs de desfăşurare include căutarea biomarkerilor care reflectă inflamaţia şi infecţia şi care influenţează prognosticul în cazul miocarditei suspectate clinic.40

Factorii gazdă care influenţează virulenţa virală includ deficienţa de oligoelemente. În modelele murine de miocardită CVB, deficienţa de cupru şi seleniu este asociată cu virulenţă virală crescută.41 Expunerea la mercur exacerbează infecţia cu tulpini virulente de virus encefalomiocarditei42, virusul herpes simplex tip 2,43 şi o tulpină miocarditică a virusului coxsackie B3,44,45. concentraţia de mercur în miocard a fost mai mare la pacienţii cu DCM (178,5 gg/g) decât la subiecţii de control (0,008 gg/g).47

Leziunile miocardice în infecţiile enterovirale pot apărea, de asemenea, independent de orice reacţie imună. Produşii proteici ai genomului enteroviral, inclusiv proteaza virală 2a şi 3a, pot scinda proteinele gazdă, inclusiv distrofina, şi pot duce la cardiomiopatie.48 Deficitul de distrofină creşte semnificativ cardiomiopatia indusă de enterovirus.49 Infecţia activă cu CVB este asociată cu perturbarea distrofină a CVB la pacienţii care pot contribui la distrofină cardiacă. la patogeneza infarctului miocardic şi a DCM.50

Spre deosebire de datele relativ abundente despre miocardita virală, patogeneza miocarditei nonvirale este puţin înţeleasă, în mare parte din cauza rarităţii bolilor şi a mai puţine sisteme model. În cazul miocarditei cu celule gigantice, limfocitele T CD4 pozitive sunt principalii efectori ai inflamaţiei51, deşi anticorpii anti-miozină sunt, de asemenea, crescuţi la o minoritate de pacienţi.39 În cazul sarcoidozei cardiace sau miocarditei granulomatoase idiopatice, limfocitele T sunt de asemenea considerate a fi principalele celule efectoare implicate în boala miocardică. vaccinarea împotriva variolei pare a fi un tip

de reacţie alergică caracterizată printr-un infiltrat bogat în eozinofile, interleukină-4 şi interleukină-5.53

DIAGNOSTICUL CARDIOMIOPATIEI DATORITĂ MIOCARDITEI

Prezentări tipice în insuficienţa cardiacă

Întrebarea dacă miocardita este o cauză a insuficienţei cardiace apare de obicei la un pacient care are insuficienţă cardiacă acută decompensată şi mai rar la pacienţii cărora li s-a constatat că

**CASETA 31-1 Factori asociaţi cu inima**

**Eşec sugestiv de miocardită**

Prodrom viral

Troponine crescute în absenţa sindromului coronarian acut

Modificări ischemice ECG în absenţa bolii coronariene obstructive

Insuficienţă cardiacă acută, de nou debut, cu perturbări hemodinamice

VSH crescut

Eozinofilie periferică

Eşecul de a răspunde la terapia medicală standard

Scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng în ciuda terapiei medicale standard

Aritmii ventriculare refractare

Bloc AV de gradul II sau III

au cardiomiopatie dilatată asimptomatică. Factorii asociaţi cu insuficienţa cardiacă sugestive pentru miocardită sunt enumeraţi în Caseta 31-1. Mai rar, pacienţii cu miocardită se pot prezenta ca cardiomiopatie hipertrofică datorită prezenţei edemului miocardic sau ca cardiomiopatie restrictivă la pacienţii mai în vârstă.54 Recent, au existat raportări de pacienţi cu miocardită care se prezintă ca displazie aritmogenă a ventriculului drept. miocardită.56 Pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică se pot decompensa şi datorită dezvoltării miocarditei de interval şi diagnosticul acestui fenomen s-a făcut retrospectiv, fie în timpul autopsiei, fie în timpul examinării inimii explantate.57 Ocazional, pacienţii care prezintă moarte subită cardiacă sau dureri toracice şi fracţiune de ejecţie conservată pot prezenta miocardită.58

Caracteristici clinice

Diferitele sindroame de insuficienţă cardiacă pe care le pot avea pacienţii cu miocardită sunt prezentate în Caseta 31-2. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă din cauza miocarditei, pare să existe o preponderenţă masculină, aşa cum sa observat în Trialul de tratament al miocarditei, în care 62% dintre pacienţi erau bărbaţi.59 Un prodrom de febră, mialgii şi simptome gastrointestinale sau respiratorii este raportat în mod variabil şi poate reflecta efectele sistemice ale infecţiei virale acute la pacienţii cu miocardită virală anterioară obişnuită în săptămâna miocardită şi miocardită virală frecventă. înainte de spitalizare. Se pare că există o durată scurtă a simptomelor de insuficienţă cardiacă la pacienţii cu miocardită acută fulminantă, care durează de obicei mai puţin de 1 până la 2 săptămâni.60 Aceste caracteristici clinice sunt importante de recunoscut deoarece aceşti pacienţi se decompensează rapid şi necesită de obicei inotrop sau suport circulator mecanic. Miocardita acută fulminantă se datorează de obicei miocarditei limfocitare acute, dar rareori poate fi cauzată de miocardita acută cu celule gigantice. Diferenţierea celor două afecţiuni este importantă şi necesită biopsie endomiocardică.61 Pacienţii cu insuficienţă cardiacă datorată miocarditei ar putea prezenta simptome de durere toracică din cauza pericarditei sau ischemiei însoţitoare de la vasculită subiacentă sau vasospasm coronarian.62 Prezenţa unor aritmii ventriculare semnificative ar trebui să alerteze clinicianul asupra posibilităţii de apariţie a unei cauze cum ar fi gi-sarcardita non-cardio-cardiacă. miocardită celulară.63

O varietate de tulburări specifice trebuie luate în considerare la pacientul cu suspiciune de miocardită. Pacienţii cu miocardită Lyme pot avea anomalii însoţitoare de conducere atrioventriculară şi adesea au călătorit sau trăiesc în regiuni endemice sau prezintă antecedente de muşcătură de căpuşă.

**CASETA 31-2 Sindroame de insuficienţă cardiacă ca o consecinţă a miocarditei virale şi nevirale**

Sindrom coronarian acut cu „coronari normale”

Miocardită limfocitară acută

Miocardită cu celule gigantice

Insuficienţă cardiacă acută cu compromis hemodinamic

Miocardită limfocitară acută fulminantă

Miocardită cu celule gigantice

Miocardită eozinofilă

Insuficienţă cardiacă cu aritmii ventriculare şi bloc AV de grad înalt

Miocardită cu celule gigantice

Sarcoidoza cardiaca

Miocardită Lyme (luaţi în considerare coinfecţia cu Babesia şi Ehrlichia)

Miocardita Chagas

Insuficienţă cardiacă cu eozinofilie

Miocardită eozinofilă

Miocardită de hipersensibilitate

*Medicamente: azitromicină, benzodiazepine, clozapină, cefalosporine, dapsonă, dobutamina, gefitinib, litiu, diuretice de ansă, metildopa, mexiletină, antiinflamatoare nesteroidiene, peniciline, fenobarbital, vaccinare împotriva variolei, streptomicină, teptomicină, teteptomicină, sulfonamidină, tetracicilicină, diuretice, antidepresive triciclice*

*Altele: venin de albine, venin de viespe, venin de păianjen văduva neagră, venin de scorpion, venin de şarpe*

Insuficienţă cardiacă asociată cu boli sistemice

Churg-Strauss

Lupus eritematos sistemic

Boala inflamatorie intestinală

Tireotoxicoza

Arterita Takayasu

granulomatoza Wegener

boala celiacă

boala Kawasaki

Sarcoidoză (miocardită granulomatoasă idiopatică)

eozinofilia pe sângele periferic.65 Eozinofilia cu un infiltrat pulmonar concomitent trebuie să alerteze medicul curant asupra posibilului sindrom Churg-Strauss. Miocardita eozinofilă poate apărea, de asemenea, în contextul malignităţii, infecţiei parazitare, după vaccinare şi la începutul evoluţiei fibrozei endomiocardice Loeffler.66 Sindromul hipereozinofil, diagnosticul de excludere este rar şi afectează predominant bărbaţii, ducând uneori la endomiocardită şi trombi intracardiaci. Cardiomiopatia Chagas trebuie suspectată la pacienţii din zonele endemice ale Americii Centrale şi sau de Sud rurale, care pot avea aritmii însoţitoare inclusiv bloc AV, dar care pot fi şi asimptomatici (vezi capitolul 33).67 Pacienţii cu HIV care au cardiomiopatie sunt de obicei asimptomatici şi incidenţa pare să fie

în scădere odată cu terapia antiretroviral eficientă. Cauzele cardiomiopatiei la HIV sunt multifactoriale, incluzând toxicitatea agenţilor antiretrovirali, deficienţele nutriţionale şi factorii autoimuni, cum ar fi dezvoltarea anticorpilor antimiozină. Prezentarea miocarditei datorată virusului în sine este neobişnuită, dar proteina gp120 poate cauza direct disfuncţia miocitelor.68- 69 Cauze mai rare ale miocarditei la aceşti pacienţi sunt infecţiile oportuniste concomitente, cum ar fi toxoplasmoza şi aspergiloza.

Markeri biochimici (vezi şi capitolul 37)

Nu există biomarkeri disponibili în prezent care să diferenţieze în mod clar miocardita de alte cauze de insuficienţă cardiacă acută, deoarece insuficienţa cardiacă acută decompensată în sine poate provoca creşteri ale enzimelor cardiace care indică moartea cardiomiocitelor. Creşterile cardiace ale troponinei T şi I sunt observate la o minoritate de pacienţi cu miocardită acută, dar sugerează diagnosticul, mai ales în absenţa bolii coronariene obstructive. Markerii standard ai afectarii miocardice, inclusiv troponina I, au o specificitate ridicată (89%), dar o sensibilitate limitată (34%) în diagnosticul de miocardită, în special cu o durată mai scurtă (mai puţin de 4 săptămâni) a simptomelor atunci când sunt analizate în populaţia Myocarditis Treatment Trial70. arterelor coronare. Datele clinice şi experimentale sugerează că troponina I cardiacă este crescută mult mai frecvent decât subunităţile de creatinina kinazei MB (CK-MB) la pacienţii cu miocardită.71 Peptidele natriuretice precum NT-proBNP pot fi crescute la pacienţii cu miocardită şi disfuncţie cardiacă, iar cu nivelurile de troponină ar putea fi utilizate pentru a monitoriza pacienţii sub tratament imunomodulator persistent. Pacienţii cu miocardită care au niveluri serice crescute de Fas solubil şi ligand de Fas solubil la prezentarea iniţială au un risc crescut de deces pe termen scurt.73 Nivelurile ridicate de interleukină-10 sunt, de asemenea, un marker de prognostic prost şi prezic pacienţii care vor dezvolta şoc în miocardita acută fulminantă.74 Deşi eritrocitele utilizate în mod obişnuit au o rată de sedimentare scăzută a sensibilităţii miocarditei.

**Testare cardiacă neinvazivă (vezi şi capitolul 36) ECG în miocardita acută poate evidenţia tahicardie sinusală cu anomalii nespecifice ale segmentului ST şi ale undei T. Ocazional, modificările ECG sugerează un infarct miocardic acut; şi poate include supradenivelarea segmentului ST în două sau mai multe derivaţii contigue (54%), depresiuni larg răspândite ale segmentului ST (18%) şi unde Q patologice (18% până la 27%).75 Pot fi prezente şi inversiuni globale ale undei T. La o mică proporţie de pacienţi pot apărea diferite grade de blocare cardiacă. Pot fi prezente şi aritmii ventriculare, dar apar mai frecvent în sarcoidoza cardiacă şi miocardita cu celule gigantice.76**

La toţi pacienţii cu suspiciune de miocardită acută trebuie efectuată o ecocardiogramă; cu toate acestea, rezultatele ecocardiografice, deşi utile în confirmarea prezenţei fracţiei de ejecţie reduse a VS, nu sunt specifice pentru miocardită. Au fost raportate constatări nediagnostice, cum ar fi anomalii de mişcare regională a peretelui, creşterea grosimii peretelui VS şi absenţa dilatării cavităţii VS în prezenţa disfuncţiei sistolice a VS, disfuncţiei diastolice şi modificări ale texturii ecocardiografice. miocardită. În studiul de tratament al

miocarditei, sfericitatea crescută şi volumul VS au apărut în miocardita acută, activă. Dimensiunea cavităţii ventriculare stângi poate fi iniţial normală, în primul rând datorită grosimii crescute a peretelui VS în miocardita foarte precoce, iar creşterea ulterioară în timp poate apărea din cauza rezoluţiei inflamaţiei şi edemului şi remodelării adverse. Ecocardiografia poate fi utilă pentru a distinge miocardita acută fulminantă de miocardita acută după criteriile ecocardiografice sugerate de Felker şi colab.78 Pacienţii cu miocardită fulminantă au avut dimensiuni diastolice ventriculare stângi aproape normale, cu grosimea septală crescută la prezentare, probabil datorită unei componente inflamatorii mai mari şi edem septal normal, în timp ce cei cu o grosime diastolică dicută normală. Grosimea crescută a peretelui s-a dovedit a fi spontan reversibilă în miocardita acută fulminantă în timp sau după tratamentul cu corticosteroizi în miocardita acută eozinofilă.79

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă (CMR) este utilizată din ce în ce mai mult ca test de diagnostic în cardiomiopatia acută dilatată şi suspectarea miocarditei acute, datorită naturii neinvazive a testului şi capacităţii sale de a detecta inflamaţia în ţesutul miocardic (vezi capitolul 36). prezenţa disfuncţiei sistolice ventriculare, revărsat pericardic şi creşterea masei VS. Tehnicile utilizate pentru caracterizarea ţesuturilor includ imagistica ponderată T2 pentru edem miocardic, imagini ponderate T1 cu ecou rapid de spin îmbunătăţit cu contrast pentru hiperemie şi intensificarea întârziată cu gadoliniu pentru necroză sau fibroză (Figura 31-2 şi Caseta 31-3). Combinaţia acestor markeri îmbunătăţeşte capacitatea de diagnosticare a CMR şi, în comparaţie cu histopatologia, sensibilitatea este de 63% cu o specificitate de 89% pentru un diagnostic de miocardită.82 Deşi CMR are un potenţial mare pentru diagnostic şi prognostic neinvaziv, artefactele de mişcare şi aritmiile pot afecta acurateţea şi calitatea imaginii. Principalele limitări ale studiilor CMR publicate sunt că majoritatea au folosit parametrii clinici pentru a defini miocardita şi toate au folosit pacienţi cu infarct miocardic acut pe controale normale pentru comparaţie. În martie 2009, doar 289 de pacienţi au fost raportaţi în opt studii controlate de CMR pentru diagnosticul de miocardită.

Biopsie endomiocardică

Standardul de aur în diagnosticarea miocarditei este histopatologia. Prin urmare, biopsia endomiocardică a jucat un rol important în evaluarea unui pacient cu suspiciune de miocardită. La pacienţii cu cardiomiopatie inexplicabilă, biopsia endomiocardică a identificat aproximativ 9% dintre pacienţii cu miocardită.83 În studiul de tratament al miocarditei, incidenţa medie a biopsiei endomiocardice pozitive a fost de 10% la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu o durată mai mică de 2 ani folosind criteriile tradiţionale Dallas, care sunt prezentate în tabelul 31-13-A. Sensibilitatea EMB pentru miocardită a crescut dacă se utilizează colorarea cu imunoperoxidază pentru anumite celule şi/sau expresia antigenului MHC. Astfel de pete sunt frecvente

**CASETA 31-3 Selectaţi teste de diagnostic în miocardită**

Biopsie endomiocardică

o. Criteriile Dallas pentru miocardită necesită un infiltrat inflamator cu necroză şi/sau degenerare a miocitelor adiacente fără dovezi ale bolii Chagas sau caracteristici ale bolii cardiace ischemice

Colorațiile pe bază de imunoperoxidază sunt utilizate pentru a identifica markeri mai sensibili pentru inflamația miocardică, cum ar fi antigenele MHC HLA-A, B, C şi HLA-DR, şi antigenele de suprafață precum anti-CD3, anti-CD4, anti-CD20 şi anti-CD68.

Genomii virali pot fi detectați folosind metode moleculare, cum ar fi reacția în lanț a polimerazei (PCR)

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă

Imagini spin-ecou ponderate T1 cu îmbunătățire cu gadoliniu utilizând măsurători cantitative adecvate absolute sau normalizate la mușchii scheletici

Imagini spin-ecou ponderate în T2 care arată îmbunătățirea gadoliniului cu un raport mare de intensitate a semnalului normalizat la mușchiul scheletic sau prezența edemului miocardic

**TABELUL 31-1 Criteriile Dallas pentru diagnosticul**

**Miocardită**

**Prima biopsie**

Miocardită activă (cu sau fără fibroză)

Miocardită limită (nu este diagnostică şi nu necesită biopsie suplimentară)

Nu există dovezi de miocardită

**Biopsii ulterioare**

Miocardită continuă (persistentă).

Rezolvarea (vindecarea) miocarditei

Miocardită rezolvată (vindecată).

Indicațiile de clasa 1 pentru biopsia endomiocardică sunt în primul rând pentru scenarii clinice care sugerează fulminante sau GCM, afecțiuni cu prognostice şi tratamente unice.

Aspecte clinice ale miocarditei nevirale

Deşi majoritatea cazurilor de DCM acut sunt relativ uşoare şi se rezolvă cu puține sechele pe termen scurt, anumite semne şi simptome prezic GCM, o tulburare cu un timp mediu de supraviețuire fără transplant de numai 5,5 luni.90 GCM este asociată cu o varietate de

afecţiuni autoimune, timom,91 şi hipersensibilitate la medicament92. 5% şi un sindrom coronarian acut în 6%, rate mai mari decât cele observate de obicei în DCM neinflamator. În urmărire, 29% dintre pacienţii cu GCM au dezvoltat tahicardie ventriculară şi 15% au dezvoltat bloc AV (8% complet).93 Sensibilitatea EMB pentru GCM la pacienţii care au avut ulterior evaluarea patologică definitivă din miezurile de ţesut ventricular, inimi explantate sau autopsiate este de 80% până la 85%.94 Astfel, asocierea clinică cu GCM şi alte indicii autoimune sugerează asocieri clinice cu alte EMB. timom, incapacitatea de a răspunde la îngrijirea obişnuită şi prezenţa blocului cardiac complet sau a tahicardiei ventriculare.

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută din cauza GCM răspund bine la transplantul cardiac. Alternativ, tratamentul cu imunosupresie combinată poate îmbunătăţi timpul de supravieţuire fără transplant în comparaţie cu pacienţii cu GCM care nu primesc tratament imunosupresor. Într-un registru multicentric, pacienţii trataţi fără terapie imunosupresoare au avut un timp mediu de supravieţuire fără transplant de 3,0 luni, comparativ cu un timp mediu de supravieţuire fără transplant de 12,3 luni (P = 0,003) pentru pacienţii trataţi cu imunosupresie pe bază de ciclosporină. Într-o serie prospectivă de 11 pacienţi cu GCM trataţi cu imunosupresie pe bază de ciclosporină, a existat un deces şi două transplanturi de inimă în primul an de terapie.63 Prin urmare, un diagnostic de GCM la biopsia endomiocardică va afecta probabil prognosticul şi tratamentul.

Sarcoidoza cardiacă este prezentă la aproximativ 25% dintre pacienţii cu sarcoidoză sistemică.95 Cu toate acestea, simptomele care se referă la sarcoidoză cardiacă apar doar la 5% dintre pacienţii cu sarcoidă.95- 96 Până la 50% dintre pacienţii cu granuloame sarcoide la nivelul inimii nu prezintă semne de boală extracardiacă. Pacienţii cu sarcoidoză cardiacă se pot distinge uneori de cei cu DCM printr-o rată ridicată a blocului cardiac (8% până la 67%) şi a aritmiilor ventriculare (29%).97-100 Ratele tahicardiei ventriculare şi blocului cardiac sunt, prin urmare, similare în sarcoidoza cardiacă şi GCM, dar sarcoidoza cardiacă are în general un curs mai cronic. Deoarece sensibilitatea EMB este scăzută la pacienţii cu suspiciune de sarcoidoză cardiacă, CMR a fost utilizată pentru a deduce implicarea cardiacă şi pentru a urmări activitatea bolii.101,102.

Miocardita de hipersensibilitate (HSM) este o tulburare mai puţin frecventă, cu o gamă largă de manifestări, inclusiv moarte subită, insuficienţă cardiacă rapid progresivă sau DCM mai cronică. Cauzele miocarditei asociate medicamentelor, asociate cu toxine şi infecţioase sunt enumerate în Caseta 31-4. Indiciile clinice care sunt raportate într-o minoritate de cazuri includ erupţii cutanate, febră şi eozinofilie periferică.103 O relaţie temporală cu medicamentele recent iniţiate sau cu utilizarea de medicamente multiple este de obicei prezentă.104 ECG este adesea anormal cu modificări nespecifice ale segmentului ST sau modele de infarct similare cu alte forme de miocardită acută. Prevalenţa HSM nedetectată clinic în inimile explantate variază de la 2,4% la 7%105 şi a fost asociată cu dobutamina.106.

Suspiciunea şi recunoaşterea precoce a HSM pot duce la retragerea medicamentelor ofensatoare şi la administrarea de doze mari de corticosteroizi.

Miocardita eozinofilă asociată cu sindromul hipereozinofil este o formă de miocardită eozinofilă care evoluează de obicei pe parcursul săptămânilor până la luni. Prezentarea este de obicei insuficienţă cardiacă biventriculară, deşi aritmiile pot duce la moarte subită. De obicei există o hipereozinofilie care precede sau coincide cu apariţia simptomelor cardiace; cu toate acestea, eozinofilia poate fi întârziată.107 Miocardita eozinofilă poate apărea, de asemenea, în situaţia malignităţii, infecţiei parazitare şi la începutul evoluţiei fibrozei endocardice.

TRATAMENT

Activitate fizică (vezi şi capitolul 57)

La modelele murine, exerciţiul fizic la începutul cursului miocarditei CVB s-a dovedit că îmbunătățește replicarea virală, inflamaţia miocardică şi necroza.108 Miocardita a fost, de asemenea, identificată ca o cauză comună a morţii subite la tinerii recruţi militari suedezi de sex masculin între 1979 şi 1992109 şi în alte serii de cazuri. Deşi nu sunt disponibile date clinice adecvate, nu este nerezonabil să se recomande ca pacienţii să se abţină de la sporturi competitive şi activităţi sportive până la până la 6 luni de la debutul bolii şi/sau disfuncţia miocardică şi inflamaţia se simte a fi rezolvată prin ECG, ecocardiografie şi date biochimice.

Agenţi antiinflamatori

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) nu au demonstrat nicio eficacitate în tratamentul miocarditei, în ciuda dovezilor histologice de infiltrate inflamatorii în miocardită.

CH 31

**Insuficienţa cardiacă ca o consecinţă a miocarditei virale şi nevirale**

Modificat din Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. Rolul biopsiei endomiocardice în managementul bolilor cardiovasculare: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii, Colegiul American de Cardiologie și Societatea Europeană de Cardiologie. Tiraj 2007;116(19):2216-2233. Sursa: Asociația Americană a Inimii.

**CASETA 31-4 Cauzele miocarditei infecțioase și asociate cu toxine sau medicamente**

**Cauze Infecțioase**

*Virale: adenovirus, arborvirus, virus Chikungunya, citomegalovirus, echovirus, enterovirus (Coxsackie B), virus Epstein-Barr, flavivirus (febra dengue și febră galbenă), virusul hepatitei B, virusul hepatitei C, virusurile herpesului (herpesvirusul uman-6), virusul imunodeficienței umane și virusul gripal A/SIDA (virusul HIV/AIDS). (parvovirus B-19), virusul oreionului, poliovirusul, virusul rabiei, virusul sincitial respirator, virusul rubeolei, virusul rubeolei, virusul varicelei, virusul variolei (variola)*

*Bacterian: Burkholderia pseudomallei (melioidoză), Brucella, Chlamydia (în special Chlamydia pneumonia și Chlamydia psittacosis, Coryne- bacterium diphtheriae (difterie), Francisella tularensis (tularemie), Haemophilus influenzae, Gonococcus, Clostridium, Legionella myocobacterium (boala Legionella) (tuberculoză), Neisseria meningitidis, Salmonella, Staphylococcus, Streptococcus A (febră reumatică), Streptococcus pneumoniae, sifilis, tetanos, tularemie, Vibrio cholerae*

*Spirochetal: Borrelia burgdorferi (boala Lyme), Borrelia recurrentis (febră recurentă), leptospira, Treponema pallidum (sifilis)*

*Rickettsial: Coxiella burnetii (febră Q), Orientia tsutsugamushi (tifus scrub), Rickettsia prowazekii (tifus), Rickettsia rickettsii (febra petală a Munților Stâncoși)*

*Fungice: Actinomyces, Aspergillus, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, specii Mucor, Nocardia, Sporothrix schenckii, Strongyloides stercoralis*

*Protozoare: Balantidium, Entamoeba histolytica (amebiaza), Leishmania, Plasmodium falciparum (malaria), Sarcocystis, Trypanosoma cruzi (boala lui Chagas), Trypanosoma brucei (boala somnului africană), Toxoplasmagondii (toxoplasmoza)*

*Helmintice: Ascaris, Echinococcus granulosus, Heterophyes, Paragonimus westermani, Schistosoma, Strongyloides stercoralis, Taenia solium (cisticercoză), Toxocara canis (larva migrans viscerală), Trichinella spiralis, Wuchereria bancrofti (filariaza)*

**Cauze asociate cu toxine sau medicamente**

Aminofilină, amfetamine, antracicline, catecolamine, cloramfenicol, cocaină, ciclofosfamidă, doxorubicină, etanol, 5-fluorouracil, mesilat de imatinib, interleukină-2, metisergidă, fenitoină, trastuzumab, zidovudină, coppermonoxid, plumb, oxid de carbon, oxid de plumb,

***Ml De fapt, ele pot duce la creşterea mortalităţii prin exacerbarea procesului inflamator la nivelul miocardului şi creşterea I virulenţei agentului infecţios.110-112 Catechinele de ceai în miocardita autoimună experimentală s-a dovedit că reduc inflamaţia şi îmbunătăţesc funcţia miocardică, mai ales atunci când sunt administrate precoce în cursul bolii.***

CH 31

Terapia antiaritmică

Riscul aritmic poate scădea după faza acută a miocarditei; cu toate acestea, determinarea când s-a întâmplat acest lucru este adesea dificilă. Aritmiile se pot rezolva cu terapie, de exemplu, blocul nodal atrioventricular în sarcoidoză sau cardita Lyme, şi pot să nu justifice plasarea unui stimulator cardiac permanent.113 Pacienţii cu miocardită acută trebuie internaţi pentru monitorizare electrocardiografică. Ghidurile ACC/AHA/ESC din 2006 pentru managementul aritmiilor au recomandat ca urgenţele aritmiilor acute să fie gestionate în mod convenţional în cadrul miocarditei.114 Pentru pacienţii cu aritmii ventriculare care pun viaţa în pericol, terapia ICD poate fi adecvată dacă nu se află în faza acută a miocarditei şi sunt în stare optimă de recuperare a miocarditei, cu o stare optimă de prognostic. Amiodarona sau dofetilida au fost utilizate ca terapie antiaritmică atunci când sunt indicate la aceşti pacienţi. În absenţa datelor clinice, există un prag scăzut în practica clinică pentru a implanta un ICD la pacienţii cu insuficienţă cardiacă din cauza miocarditei cu celule gigantice şi a sarcoidozei.

Terapia specifică

Pacienţii cu miocardită Lyme sunt trataţi cu o combinaţie de antibiotice, incluzând ceftriaxonă intravenoasă sau cefotaximă sau penicilină G, urmate de amoxicilină şi doxiciclină timp de cel puţin 4 săptămâni.115-116 Miocardita în lupusul eritematos sistemic poate fi tratată cu creşterea dozei mari de imunosupresie17, cum ar fi fosfamidei 17. Hipersensibilitatea şi miocardita eozinofilă răspund, în general, bine la doze mari de corticosteroizi şi la retragerea agentului infractor.

TRATAMENTUL INSUFICIENTEI CARDIACA ACUTA

Sindroamele de insuficienţă cardiacă acută trebuie gestionate conform ghidurilor actuale AHA/ACCF, ESC şi HFSA (vezi şi capitolul 43).118-120 Trebuie administrate diuretice pentru a gestiona starea volumului, utilizarea adecvată a terapiei vasodilatatoare şi observarea atentă într-un cadru monitorizat pentru declinul funcţional şi aritmii trebuie întreprinse. Inotropii în doză mică pot fi utilizaţi la pacienţii cu perfuzie slabă a organelor terminale; totuşi, pacienţii cu miocardită acută fulminantă pot scădea rapid şi poate fi necesară instituirea unei intervenţii sub formă de suport circulator mecanic.

Pompele cu balon intraaortic, dispozitivele de asistenţă ventriculară sau oxigenarea cu membrană extracorporală (ECMO) ca punte către transplant sau recuperare au fost utilizate cu succes.121-122 Sprijinul ECMO poate fi benefic în special pentru pacienţii cu miocardită fulminantă cu şoc profund, unde este de aşteptat recuperarea pe termen scurt. miocardită, este mai probabil ca recuperarea să fie mai puţin rapidă, iar implantarea unui dispozitiv de asistenţă ventriculară ca punte către transplant sau recuperare poate fi o strategie mai eficientă.125, 126.

Blocarea neurohormonală în miocardită

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi miocardită în general răspund bine la măsurile de susţinere şi la intervenţia farmaceutică, inclusiv blocarea neurohormonală, o abordare utilizată la pacientul tradiţional cu insuficienţă cardiacă cronică.

Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei/blocantelor receptorilor angiotensinei (IECA/ARA) nu a fost testată prospectiv la pacienţii cu miocardită şi datele care susţin utilizarea acesteia sunt extrapolate din studiile cu insuficienţă cardiacă şi din studiile pe animale (vezi capitolul 45). S-a descoperit că captopril reduce infiltratele inflamatorii, necroza miocardică127, masa VS şi congestia hepatică.128 S-a demonstrat că candesartanul într-un model murin de miocardită virală îmbunătăţeşte semnificativ supravieţuirea în comparaţie cu martorii. Prin urmare, nu este nerezonabil să se utilizeze IECA sau ARB la pacienţii cu miocardită şi FEVS mai mică de 40%.

Utilizarea p-blocantelor nespecifice în studiile pe animale ale miocarditei au rezultate promiţătoare. Primul studiu al carteololului, un p-blocant neselectiv, a demonstrat îmbunătăţirea inflamaţiei şi reducerea grosimii peretelui.129 Carvedilolul a demonstrat un efect benefic similar într-un model de virus al encefalomiocarditei. Replicarea virală şi necroza miocardică au fost reduse şi timpul de supravieţuire a crescut.130,131 În studiile la om, lipsa terapiei cu p-blocante la pacienţii cu miocardită suspectată clinic a fost un marker al prognosticului nefavorabil.132 P-blocantele, de preferinţă neselective, trebuie, prin urmare, utilizate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi miocardită în conformitate cu ghidurile actuale.

Un antagonist selectiv al aldosteronului, eplerenona, atunci când este utilizat într-un model de miocardită la şoarece, s-a dovedit a duce la o scădere semnificativă a fibrozei în inimile afectate, probabil prin efectul său antiinflamator asupra metaloproteinazelor şi formării

colagenului.133 Inhibitorii de aldosteron îmbunătăţesc mortalitatea şi simptomele insuficienţei cardiace şi ar trebui utilizaţi în acel subset de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cu ghiduri actuale de insuficienţă cardiacă cu miocardită.

Terapia antivirală

Testele cheie ale tratamentelor antivirale şi imunomodulatoare pentru miocardită sunt enumerate în Tabelul 31-3. Terapia antivirală are aplicabilitate limitată la pacienţii cu cardiomiopatie acută datorată miocarditei virale din mai multe motive. În primul rând, detectarea prezenţei unui genom viral în miocard este o provocare din cauza diferiţilor factori tehnici, iar utilizarea de rutină a biopsiei endomiocardice în acest scop nu este recomandată din cauza riscurilor aferente. la pacienţii imunodeprimaţi care sunt monitorizaţi îndeaproape. În al treilea rând, datele privind utilizarea agenţilor antivirali pentru tratamentul miocarditei acute sunt limitate la modele animale şi serii mici de cazuri. Într-o serie mică de cazuri, trei din patru pacienţi cu miocardită care pune viaţa în pericol, trataţi cu pleconaril s-au îmbunătăţit.134 Terapia antivirală cu ribavarină atunci când a fost administrată în momentul inoculării virusului s-a dovedit că îmbunătăţeşte supravieţuirea la şoarecii trataţi şi interferon-a A/D într-un model murin similar de miocardită virală, s-a dovedit că reduce severitatea necrozei şi inflamaţia virală a necrozei şi a inflamaţiei virale. 135,136 Doar anumite subtipuri specifice de interferon cum ar fi IFN A6, A9 şi B administrate prin inoculare de ADN în modelele murine de miocardită cu citomegalovirus au fost descoperite că inhibă miocardita şi inflamaţia.

În schimb, în cazul cardiomiopatiei cronice dilatate cu persistenţă enterovirală sau adenovirală detectată prin PCR, tratamentul cu interferon-p a fost asociat cu clearance-ul/eradicarea virală la toţi pacienţii, o creştere semnificativă a fracţiei de ejecţie a VS şi o scădere semnificativă a dimensiunilor VS la aproximativ 70% din grupul de tratament. tratate cu interferon-a. Deşi terapia antivirală nu poate fi recomandată pentru tratamentul de rutină al miocarditei acute în acest caz



**TABELUL 31—3 I Studii clinice importante de terapii imunomodulatoare şi antivirale în cardiomiopatia datorată miocarditei**

grup, niciunul în placebo

CH 31

**Insuficienţa cardiacă ca o consecinţă a miocarditei virale şi nevirale**

*N = numărul total de pacienţi; P = placebo; şi T = braţul de tratament.

timp, poate exista un rol la pacienţii cu cardiomiopatie cronică dilatată care nu reuşesc să răspundă la îngrijirea obişnuită.

Imunosupresie şi terapie imunomodulatoare

Leziunile miocardice susţinute în miocardită pare să se datoreze unui răspuns predominant imun care implică limfocitele T şi producţia de auto-anticorpi. Prin urmare, s-ar părea că imunosupresia ar fi o modalitate de tratament utilă. Cu toate acestea, în ciuda rapoartelor anecdotice anterioare despre promisiunea imunosupresiei, Trialul de tratament al miocarditei nu a reuşit să arate un beneficiu de supravieţuire sau funcţional (modificarea fracţiei de ejecţie VS) cu utilizarea azatioprinei sau ciclosporinei cu prednison la pacienţii cu miocardită histologică şi fracţii de ejecţie VS. numere în fiecare braţ, discrepanţă în interpretarea biopsiei la până la 36% dintre pacienţi, utilizarea criteriilor histologice tradiţionale pentru

includerea pacientului şi durata scurtă a simptomelor (mai puţin de o lună) la până la 50% dintre pacienţi. Durata simptomelor pare a fi importantă, aşa cum sugerează o meta-analiză recentă a studiilor de imunosupresie şi imunomodulare, în care studiile efectuate cu DCM cu o durată mai mică de 6 luni au fost negative, iar studiile cu DCM cu o durată mai mare de 6 luni au fost în general pozitive datorită îmbunătăţirii mari a grupurilor placebo la subiecţii cu utilitate acută folosind criterii de Dalla. DCM cronică care va răspunde la terapia imunomodulatoare a fost chestionată. Până la 40% dintre pacienţii cu DCM cronică vor avea dovezi imunohistochimice de inflamaţie miocardică, definită de HLA sau expresia antigenului specific celulei la biopsia endomiocardică. În două studii randomizate, imunosupresia cu azatioprină şi prednison a dus la o îmbunătăţire a FEVS, a clasei funcţionale NYHA, a volumului VS şi a diametrului diastolic final al VS.139 Îmbunătăţirea într-un studiu a fost susţinută pe o perioadă de 2 ani la aproximativ 70% dintre pacienţii din braţul cu imunosupresie, comparativ cu grupul cu imunosupresie.

a pacienţilor din braţul placebo. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferenţă în ceea ce priveşte obiectivul principal de deces, spitalizare sau rate de readmisie.

Într-o serie controlată de pacienţi cu miocardită activă şi insuficienţă cardiacă cronică, care nu răspund la terapia convenţională, prezenţa autoanticorpilor cardiaci şi absenţa genomului viral par să prezică răspunsul la tratamentul cu prednison şi azatioprină140. FEVS de la o medie de 26% la 46% la 6 luni.141 Aşa cum este cazul terapiei antivirale, rolul imunosupresiei poate fi limitat la pacienţii atent selecţionaţi cu miocardită cronică (identificaţi prin criterii bazate pe imunoperoxidază) şi la cei cu cauze specifice, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, sarcoidoza sau miocardita gigantică.

Imunoglobulina intravenoasă (IVIG) s-a dovedit a fi eficientă în serii de cazuri de miocardită acută datorată bolii Kawasaki şi în miocardita virală murină.142 Într-o populaţie pediatrică cu suspiciune clinică de miocardită acută, utilizarea IgIV a fost asociată cu îmbunătăţirea fracţiei de ejecţie a VS. Cu toate acestea, nu a existat un beneficiu clar de supravieţuire şi p-blocantele nu au fost utilizate în mod obişnuit.143-144 În studiul Intervention for Myocarditis and Acute Cardiomyopathy (IMAC-1), pacienţii adulţi cu miocardită cu debut recent (mai puţin de 5% au avut miocardită activă) sau cardiomiopatie dilatată de mai puţin de 6 luni sau cu durată placebo au primit IVIG. Grupurile de tratament şi placebo nu au arătat diferenţe semnificative.145 Lipsa beneficiului în acest studiu este posibil explicată prin absenţa miocarditei histologice semnificative la pacienţii trataţi, dar, mai important, s-ar putea datora efectului benefic al IgIV fiind cel mai pronunţat în faza viremică acută prin furnizarea de anticorpi neutralizanţi exogeni. O revizuire sistematică recentă care a inclus IMAC şi alte studii mai mici a concluzionat că nu există dovezi suficiente pentru a recomanda utilizarea sa în miocardita acută la adulţi în acest moment.146

Studiile la animale au sugerat un rol pentru agenţii imunomodulatori precum interleukina-10 şi pimobendanul, un inhibitor al fosfodiesterazei III, în miocardita virală acută, dar aceşti agenţi rămân netestaţi în studiile la om. Imunoadsorbţia şi alte terapii imunomodulatoare sunt în prezent testate pe populaţii umane.

Prognoză

Rezultatul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă datorată miocarditei depinde în mare măsură de scenariul clinic prezent. Prognosticul este excelent pentru pacienţii adulţi cu miocardită limfocitară acută cu simptome uşoare şi fracţiune de ejecţie VS păstrată. Pacientul cu miocardită fulminantă acută pare să aibă un prognostic bun similar dacă este susţinut în mod adecvat prin boala acută. Pacienţii cu miocardită cu celule gigantice au un prognostic prost, cu o rată de supravieţuire la 5 ani de aproximativ 20%; cu toate acestea, imunosupresia poate atenua cursul acestei boli, prelungind timpul median de supravieţuire fără transplant de la 3 la 12 luni. cardiomiopatia şi utilizarea de rutină a ACE-I şi p-blocante par a fi bune, rata de supravieţuire fără transplant fiind de 95% la 1 an. Într-un singur

centru mare, serii de cazuri, pacienţii cu miocardită limfocitară acută au avut o rată de supravieţuire la 5 ani fără transplant de aproximativ 50% comparativ cu pacienţii diagnosticaţi cu miocardită borderline care par să aibă un prognostic mai bun, rata de supravieţuire la 5 ani fiind mai mare de 80%.148 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică, FEVS mai mică de 40% care au o expresie crescută a HLA nu pare să fie diferită în comparaţie cu alţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică fiind de aproximativ 20% cu sau fără imunosupresie la 2 ani. Atunci când pacienţii cu miocardită sunt supuşi unui transplant de inimă, supravieţuirea globală este similară cu supravieţuirea pentru alte cauze de transplant cardiac,149 deşi în cazul miocarditei cu celule gigant şi mai rar al sarcoidozei există riscul de reapariţie a bolii în inima transplantată.

REFERINȚE


Cooper, LT, Jr. (2009). Miocardită. N Engl J Med, 360(15), 1526-1538.

Kuhl, U., Pauschinger, M., Noutsias, M., et al. (2005). Prevalenţa ridicată a genomului viral şi a infecţiilor virale multiple în miocardul adulţilor cu disfuncţie ventriculară stângă „idiopatică". Circulation, 111, 887-893.

Vallbracht, K., Schwimmbeck, P., Kuhl, U., et al. (2005). Aspecte diferenţiate ale funcţiei endoteliale a microcirculaţiei coronariene având în vedere persistenţa virusului miocardic, activarea endotelială şi infiltratele leucocitelor miocardice. Circulation, 111(14), 1784-1791.

Esfandiarei, M., & McManus, BM (2008). Biologia moleculară şi patogeneza miocarditei virale. Ann Rev Pathol Mech Dis, 3, 127-155.

Bowles, NE, Richardson, PJ, Olsen, EG, şi colab. (1986). Detectarea secvenţelor de ARN specifice virusului Coxsackie-B în probele de biopsie miocardică de la pacienţi cu miocardită şi cardiomiopatie dilatată. Lancet, 1(8490), 1120-1123.

Pauschinger, M., Bowles, NE, Fuentes-Garcia, FJ, et al. (1999). Detectarea genomului adenoviral în miocardul pacienţilor adulţi cu disfuncţie ventriculară stângă idiopatică. Circulation, 99(10), 1348-1354.

Shirali, G., Ni, J., Chinnock, R., şi colab. (2001). Asocierea genomului viral cu pierderea grefei la copii după transplantul cardiac. N Engl J Med, 344(20), 1545-1547.

Matsumori, A. (2005). Infecţia cu virusul hepatitei C şi cardiomiopatii. Circ Res, 96(2), 144-147, (comentar).

Pankuweit, S., Portig, I., Eckhardt, H., şi colab. (2000). Prevalenţa genomului viral în biopsiile endomiocardice de la pacienţii cu boală inflamatorie a muşchiului cardiac. Herz, 25(3), 221-226.

Tschope, C., Bock, CT, Kasner, M., et al. (2005). Prevalenţa ridicată a infecţiei cu parvovirus cardiac B19 la pacienţii cu disfuncţie diastolică ventriculară stângă izolată. Circulation, 111(7), 879-886.

Kuhl, U., Pausinger, M., Seeberg, B., şi colab. (2005). Persistenţa virală în miocard este asociată cu disfuncţia cardiacă progresivă. Tiraj, 112, 1965-1970.

Mahrholdt, H., Wagner, A., Deluigi, C., et al. (2006). Prezentarea, modelele de afectare a miocardului şi cursul clinic al miocarditei virale. Circulation, 114(15), 1581-1590.

Dalldorf, G. şi Sickles, G. (1948). Agent filtrabil neidentificat izolat din fecalele copiilor cu paralizie. Science, 108, 61-62.

Gifford, R., & Dalldorf, G. (1951). Anatomia morbidă a infecţiei experimentale cu virusul Coxsackie. Am J Pathol, 27, 1047-1063.

Wolfgram, LJ, Beisel, KW, Herskowitz, A., şi colab. (1986). Variaţii ale susceptibilităţii la miocardită indusă de virusul coxsackie B3 în rândul diferitelor tulpini de şoareci. J Immunol, 136(5), 1846-1852.

Tam, P. (2006). Miocardita cu virus Coxsackie: interacţiunea dintre virus şi gazdă în patogeneza bolilor de inimă. Viral Immunol, 19(2), 133-146.

Kim, K., Tracy, S., Tapprich, W., şi colab. (2005). Deleţiile 5'-terminale apar în coxsackievirus B3 în timpul replicării în inimile murine şi culturile de miocite cardiace şi se corelează cu încapsidarea ARN-ului viral cu catenă negativă. J Virol, 79(11), 7024-7041.

Tracy, S., Hofling, K., Pirruccello, S., et al. (2000). Miocardita şi pancreatita cu virus coxsackie de grup B: conexiune între fenotipurile de virulenţă virală la şoareci. J Med Virol, 62, 70-81.

Coyne, CB şi Bergelson, JM (2005). CAR: un receptor de virus în joncţiunea strânsă. Adv Drug Deliv Rev, 57(6), 869-882.

Kuhn, R. (1997). Identificarea şi biologia receptorilor pentru grupul de virus Coxsackie B. Curr Top Microbiol Immunol, 223, 209-226.

Coyne, CB şi Bergelson, JM (2006). Semnalele kinazei Abl şi Fyn induse de virus permit intrarea virusului coxsackie prin joncţiunile strânse epiteliale. Cell, 124(1), 119-131, (vezi comentariul).

Tracy, S. şi Gauntt, C. (2008). Virulenţa virusului coxsackie grupa B. Curr Top Microbiol Immunol, 323, 49-63.

Yalamanchili, P., Datta, U., & Dasgupta, A. (1997). Inhibarea transcripţiei celulei gazdă de către poliovirus: scindarea factorului de transcripţie CREB de către proteaza 3Cpro codificată de poliovirus. J Virol, 71(2), 1220-1226.

Luo, H., Zhang, J., Dastvan, F., şi colab. (2003). Proteoliza dependentă de ubiquitină a ciclinei D1 este asociată cu stoparea creşterii celulare indusă de virusul coxsackie. J Virol, 77(1), 1-9.

Fairweather, D., Frisancho-Kiss, S. şi Rose, N. (2005). Virusurile ca adjuvanţi pentru autoimunitate: dovezi ale miocarditei induse de virusul coxsackie. Rev Med Virol, 15(1), 17-27.

Frisancho-Kiss, S., Davis, S., Nyland, J., et al. (2007). De ultimă oră: reglarea încrucişată de către TLR4 şi mucina-3 Ig celulelor T determină diferenţele de sex în bolile inflamatorii cardiace. J Immunol, 178(11), 6710-6714.

Zhang, P., Cox, CJ, Alvarez, KM şi colab. (2009). De vârf: miozina cardiacă activează răspunsurile imune înnăscute prin intermediul TLR-urilor. J Immunol, 183(1), 27-31.

Fuse, K., Chan, G., Liu, Y., şi colab. (2005). Factorul de diferenţiere mieloid-88 joacă un rol crucial în patogenia miocarditei induse de virusul coxsackie B3 şi influenţează producţia de interferon de tip I. Circulation, 112(15), 2276-2285.

Fairweather, D., Frisancho-Kiss, S., Gatewood, S., et al. (2004). Mastocitele şi citokinele înnăscute sunt asociate cu susceptibilitatea la boli de inimă autoimune în urma infecţiei cu virusul coxsackie B3. Autoimmunity, 37(2), 131-145.

Eriksson, U., Ricci, R., Hunziker, L., şi colab. (2003). Insuficienţa cardiacă autoimună indusă de celulele dendritice necesită cooperare între imunitatea adaptivă şi cea înnăscută. Nat Med, 9(12), 1484-1490.

Kodama, M., Hanawa, H., Saeki, M., şi colab. (1994). Cardiomiopatie dilatată de şobolan după miocardită autoimună cu celule gigantice. Circ Res, 75(2), 278-284.

Zehn, D. şi Bevan, M. (2006). Celulele T cu o aviditate scăzută pentru un antigen cu restricţii tisulare evadează în mod obişnuit toleranţa centrală şi periferică şi provoacă autoimunitate. Imunitatea, 25, 261-270.

Wilson, N., Boniface, K., Chan, J., şi colab. (2007). Dezvoltarea, profilul de citokine şi funcţia celulelor T helper producătoare de interleukină 17 umană. Nat Immunol, 8(9), 950-957.

Rangachari, M., Mauermann, N., Marty, R., et al. (2006). T-bet reglează negativ miocardita autoimună prin suprimarea producţiei locale de interleukină 17. J Exp Med, 203(8), 2009-2019.

Huber, S., Feldman, A., & Sartini, D. (2006). Coxsackievirus B3 induce celule T reglatoare, care inhibă cardiomiopatia la şoarecii transgenici alfa factor de necroză tumorală. Circ Res, 99(10), 1109-1116.

Ono, M., Shimizu, J., Miyachi, Y., et al. (2006). Controlul miocarditei autoimune şi inflamaţia multiorgană de către proteina asociată familiei receptorului TNF indus de glucocorticoizi

(ridicată), celulele T reglatoare CD25+ şi CD25-exprimând Foxp3. J Immunol, 176(8), 4748-4756.

Caforio, AL, Tona, F., Bottaro, S., et al. (2008). Implicaţiile clinice ale autoanticorpilor anti-inima în miocardită şi cardiomiopatia dilatativă. Autoimunitate, 41(1), 35-45.

Li, Y., Heuser, J., Cunningham, L., şi colab. (2006). Mimetism şi semnalizare celulară mediată de anticorpi în miocardita autoimună. J Immunol, 177(11), 8234-8240.

Mascaro-Blanco, A., Alvarez, K., Yu, X., et al. (2008). Consecinţele deblocării moleculei de miozină cardiacă în miocardita şi cardiomiopatiile umane. Autoimmunity, 41(6), 442-453.

Heidecker, B., Kasper, EK, Wittstein, IS, şi colab. (2008). Biomarkeri transcriptomici pentru evaluarea individuală a riscului în insuficienţa cardiacă cu debut nou. Circulation, 118(3), 238-246, (vezi comentariul).

Beck, MA, Shi, Q., Morris, VC, et al. (1995). Evoluţia genomică rapidă a unui coxsackievirus B3 non-virulent la şoarecii cu deficit de seleniu are ca rezultat selecţia de izolate virulente identice. Nat Med, 1(5), 433-436.

Koller, L. (1975). Metilmercur: efect asupra virusurilor oncogene şi neoncogene la şoareci. Am J Vet Res, 36(10), 1501-1504.

Christensen, M., Ellermann-Eriksen, S., Rungby, J., şi colab. (1996). Influenţa clorurii mercurice asupra rezistenţei la infecţia generalizată cu virusul herpes simplex tip 2 la şoareci. Toxicologie, 114(1), 57-66.

South, P., Morris, V., Levander, O., et al. (2001). Mortalitatea la şoarecii infectaţi cu un virus coxsackie amiocarditic şi cărora li sa administrat o doză subacută de clorură de mercurică. J Toxicol Environ Health A, 63(7), 511-523.

Ilback, N., Lindh, U., Wesslen, L., şi colab. (2000). Distribuţia oligoelementelor în secţiunile de ţesut cardiac studiate prin microscopie nucleară este modificată în miocardita cu virusul Coxsackie B3 la şoarecii expuşi la metil mercur. Biol Trace Elem Res, 78(1-3), 131-147.

Cooper, LT, Rader, V. şi Ralston, NV (2007). Rolurile seleniului şi mercurului în patogeneza cardiomiopatiei virale. Congest Heart Fail, 13(4), 193-199.

Frustaci, A., Magnavita, N., Chimenti, C., et al. (1999). Creşterea marcată a oligoelementelor miocardice în cardiomiopatia dilatată idiopatică în comparaţie cu disfuncţia cardiacă secundară. J Am Coll Cardiol, 33(6), 1578-1583.

Badorff, C., Lee, G., Lamphear, B., et al. (1999). Proteaza enterovirală 2A scindează distrofina: dovezi ale perturbării citoscheletice într-o cardiomiopatie dobândită. Nat Med, 5, 320-326.

Badorff, C., & Knowlton, KU (2004). Perturbarea distrofinei în miocardita indusă de enterovirus şi cardiomiopatia dilatativă: de la banc la pat. Med Microbiol Immunol, 193(2-3), 121-126.

Andreoletti, L., Venteo, L., Douche-Aourik, F., et al. (2007). Infecţia activă cu coxsackieviral B este asociată cu perturbarea distrofinei în ţesutul endomiocardic al pacienţilor care au murit brusc din cauza infarctului miocardic acut. J Am Coll Cardiol, 50(23), 2207-2214, (vezi comentariul).

Kodama, M., Hanawa, H., Saeki, M., şi colab. (1994). Cardiomiopatie dilatată de şobolan după miocardită autoimună cu celule gigantice. Circ Res, 75(2), 278-284.

Kim, JS, Judson, MA, Donnino, R., şi colab. (2009). Sarcoidoza cardiaca. Am Heart J, 157(1), 9-21.

Murphy, J., Wright, R., Bruce, G., şi colab. (2003). Miocardită eozinofilă-limfocitară după vaccinarea variolei. Lancet, 362, 1378-1380.

Takata, Y., Teraoka, K., Abe, M., et al. (1993). Moarte subită cardiacă din cardiomiopatie hipertrofică şi miocardită acută idiopatică (Fiedler): raport de autopsie. Intern Med, 32(10), 815-819.

Pieroni, M., Dello Russo, A., Marzo, F., et al. (2009). Prevalenţa ridicată a miocarditei mimând diagnosticul diferenţial al cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene prin biopsie endomiocardică ghidată de cartografiere electroanatomică. J Am Coll Cardiol, 53(8), 681-689, (vezi comentariul).

Rahman, J., Helou, E., Gelzer-Bell, R., şi colab. (2004). Diagnosticul neinvaziv al amiloidozei cardiace dovedite prin biopsie. J Am Coll Cardiol, 43(3), 410-415.

Frustaci, A., Verardo, R., Caldarulo, M., et al. (2007). Miocardită la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică care prezintă deteriorare clinică acută. Eur Heart J, 28(6), 733-740.

Maron, BJ, Doerer, JJ, Haas, TS şi colab. (2009). Moarte subite la tinerii sportivi de competiţie: analiza a 1866 de decese în Statele Unite, 1980-2006. Circulation, 119(8), 1085-1092.

Mason, JW, O'Connell, JB, Herskowitz, A., şi colab. (1995). Un studiu clinic de terapie imunosupresoare pentru miocardită. N Engl J Med, 333(5), 269-275.

Hare, JM şi Baughman, KL (2001). Miocardita limfocitară fulminantă şi acută: valoarea prognostică a clasificării clinicopatologice. Eur Heart J, 22(4), 269-270.

Cooper, LT, Baughman, KL, Feldman, AM şi colab. (2007). Rolul biopsiei endomiocardice în managementul bolilor cardiovasculare: o declaraţie ştiinţifică de la Asociaţia Americană a

Inimii, Colegiul American de Cardiologie şi Societatea Europeană de Cardiologie. Circulation, 116(19), 2216-2233.

McCully, RB, Cooper, LT şi Schreiter, S. (2005). Spasmul arterei coronare în miocardita limfocitară: o cauză rară a infarctului miocardic acut. Inima, 91(2), 202.

Cooper, LT, Jr., Hare, JM, Tazelaar, HD, et al. (2008). Utilitatea imunosupresiei pentru miocardita cu celule gigantice. Am J Cardiol, 102(11), 1535-1539.

Silver, E., Pass, RH, Kaufman, S., et al. (2007). Bloc cardiac complet din cauza carditei Lyme la doi copii şi adolescenţi şi o revizuire a literaturii. Congenit Heart Dis, 2(5), 338-341.

Ben m'rad, M., Leclerc-Mercier, S., Blanche, P., et al. (2009). Sindromul de hipersensibilitate indus de medicamente: modele clinice şi biologice ale bolii la 24 de pacienţi. Medicină, 88(3), 131-140.

Cooper, LT şi Zehr, KJ (2005). Plasarea dispozitivului de asistenţă biventriculară şi imunosupresia ca terapie pentru miocardita eozinofilă necrozantă. Nat Clin Pract Cardio-vasc Med, 2(10), 544-548.

Bilate, AMB, & Cunha-Neto, E. (2008). Cardiomiopatia boala Chagas: concepte actuale ale unei boli vechi. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 50(2), 67-74.

Brucato, A., Colombo, T., Bonacina, E., et al. (2004). Miocardită fulminantă în timpul seroconversiei HIV: recuperare cu asistenţă mecanică temporară a ventriculului stâng. Ital Heart J, 5(3), 228-231.

Chen, F., Shannon, K., Ding, S., şi colab. (2002). Glicoproteina 120 HIV tip 1 inhibă contracţia miocitelor cardiace. AIDS Res Hum Retroviruses, 18(11), 777-784.

Smith, SC, Ladenson, JH, Mason, JW, şi colab. (1997). Creşteri ale troponinei I cardiace asociate cu miocardită. Corelaţii experimentale şi clinice. Circulation, 95(1), 163-168.

Lauer, B., Niederau, C., Kuhl, U., et al. (1997). Troponina T cardiacă la pacienţii cu miocardită suspectată clinic. J Am Coll Cardiol, 30(5), 1354-1359.

Nasser, N., Perles, Z., Rein, AJ, şi colab. (2006). NT-proBNP ca marker pentru boala cardiacă persistentă la copiii cu antecedente de cardiomiopatie dilatativă şi miocardită. Pediatr Cardiol, 27(1), 87-90.

Fuse, K., Kodama, M., Okura, Y., et al. (2000). Predictorii evoluţiei bolii la pacienţii cu miocardită acută. Circulation, 102(23), 2829-2835.

Fuse, K., Kodama, M., Okura, Y., et al. (2005). Valoarea prognostică pe termen scurt a nivelurilor serice iniţiale de interleukină-10 la pacienţii cu miocardită acută. Eur J Heart Fail, 7(1), 109-112.

Angelini, A., Calzolari, V., Calabrese, F., et al. (2000). Miocardită care mimează infarctul miocardic acut: rolul. Heart, 84(3), 245-250.

Cooper, LT (2005). Miocardită cu celule gigantice şi granulomatoasă. Heart Fail Clin, 1(3), 431-437.

Skouri, HN, Dec, GW, Friedrich, MG, et al. (2006). Imagistica neinvazivă în miocardită. J Am Coll Cardiol, 48(10), 2085-2093.

Felker, GM, Boehmer, JP, Hruban, RH şi colab. (2000). Constatări ecocardiografice în miocardita fulminantă şi acută. J Am Coll Cardiol, 36(1), 227-232.

Hiramitsu, S., Morimoto, S., Kato, S., şi colab. (2001). Îngroşarea tranzitorie a peretelui ventricular în miocardita acută: un studiu ecocardiografic şi histopatologic în serie. Jpn Circ J, 65(10), 863-866.

Laissy, JP, Messin, B., Varenne, O., et al. (2002). RMN al miocarditei acute: o abordare cuprinzătoare bazată pe diverse secvenţe imagistice. Cufăr, 122(5), 1638-1648.

Friedrich, MG, Strohm, O., Schulz-Menger, J., et al. (1998). Imagistica prin rezonanţă magnetică îmbunătăţită cu medii de contrast vizualizează modificările miocardice în cursul miocarditei virale. Circulation, 97(18), 1802-1809.

Friedrich, MG, Sechtem, U., Schulz-Menger, J., et al. (2009). Rezonanţa magnetică cardiovasculară în miocardită: o carte albă JACC. J Am Coll Cardiol, 53(17), 1475-1487.

Felker, G., Thompson, R., Hare, J., şi colab. (2000). Cauzele care stau la baza şi supravieţuirea pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie iniţial inexplicabilă. N Engl J Med, 342(15), 1077-1084.

Caforio, AL, Calabrese, F., Angelini, A., et al. (2007). Un studiu prospectiv al miocarditei dovedite prin biopsie: relevanţa prognostică a caracteristicilor clinice şi etiopatogenetice la diagnostic. Eur Heart J, 28(11), 1326-1333, (vezi comentariul).

Kindermann, I., Kindermann, M., Kandolf, R., şi colab. (2008). Predictori de rezultat la pacienţii cu suspiciune de miocardită. Circulation, 118(6), 639-648.

Kuhl, U., Noutsias, M., Seeberg, B., şi colab. (1996). Dovezi imunohistologice pentru un proces inflamator intramiocardic cronic în cardiomiopatia dilatată. Heart, 75(3), 295-300.

Hufnagel, G., Pankuweit, S., Richter, A., et al. (2000). Studiul european de epidemiologie şi tratament al inflamaţiei cardiace. Herz, 25(3), 279-285.

Deckers, J., Hare, J., & Baughman, K. (1992). Complicaţiile biopsiei endomiocardice ventriculare drepte transvenoase la pacienţii adulţi cu cardiomiopatie: un studiu de şapte ani a 546 de proceduri de diagnostic consecutive într-un centru terţiar de trimitere. J Am Coll Cardiol, 19, 43-47.

Holzmann, M., Nicko, A., Kuhl, U., şi colab. (2008). Rata de complicaţii a biopsiei endomiocardice ventriculare drepte prin abordarea femurală: un studiu retrospectiv şi prospectiv care analizează 3048 de proceduri de diagnostic pe o perioadă de 11 ani. Circulaţie, 118(17), 1722-1728.

Cooper, LT, Berry, GJ şi Shabetai, R. (1997). Miocardita cu celule gigantice: istorie naturală şi tratament. N Engl J Med, 336, 1860-1866.

Kilgallen, C., Jackson, E., Bankoff, M., et al. (1998). Un caz de miocardită cu celule gigantice şi timom malign: un diagnostic post-mortem prin biopsie cu ac. Clin Cardiol, 21(1), 48-51.

Daniels, P., Tazelaar, H., Edwards, W., et al. (2000). Miocardită de hipersensibilitate care se prezintă histologic cu miocardită cu celule gigantice fulminante. Cardiovasc Pathol, 9(5), 287-291.

Okura, Y., Dec, G., Hare, J., et al. (2000). O comparaţie cu registrul multicentric a sarcoidozei cardiace şi a miocarditei cu celule gigantice. Tiraj, 102(18 suppl. II), 3897.

Shields, RC, Tazelaar, HD, Berry, GJ şi colab. (2002). Rolul biopsiei endomiocardice a ventriculului drept pentru miocardita idiopatică cu celule gigantice. J Card Fail, 8(2), 74-78.

Silverman, KJ, Hutchins, GM şi Bulkley, BH (1978). Sarcoid cardiac: un studiu clinicopatologic pe 84 de pacienţi neselectaţi cu sarcoidoză sistemică. Circulation, 58(6), 1204-1211.

Sekiguchi, M., Yazaki, Y., Isobe, M., şi colab. (1996). Sarcoidoza cardiacă: consideraţii diagnostice, prognostice şi terapeutice. Cardiovasc Drugs Ther, 10(5), 495-510.

Yazaki, Y., Isobe, M., Hiramitsu, S., şi colab. (1998). Comparaţia caracteristicilor clinice şi prognosticul sarcoidozei cardiace şi cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Am J Cardiol, 82, 537-540.

Fleming, HA şi Bailey, SM (1981). Boala cardiacă sarcoidă. JR Coll Physicians Lond, 15(4), 245-246.

Cooper, L., Okura, Y., Hare, J., et al. (2001). Supravieţuirea în sarcoidoza cardiacă dovedită prin biopsie este similară cu supravieţuirea în miocardita limfocitară şi cardiomiopatia dilatativă. În A. Kimchi (Ed.). Boli de inimă: noi tendinţe în cercetare, diagnostic şi tratament. Englewood, NJ: Medimond.

Okura, Y., Dec, GW, Hare, JM, et al. (2003). O comparaţie clinică şi histopatologică a sarcoidozei cardiace şi a miocarditei cu celule gigantice idiopatice. J Am Coll Cardiol, 42(2), 322-328.

Smedema, JP, Snoep, G., van Kroonenburgh, MPG şi colab. (2005). Implicarea cardiacă la pacienţii cu sarcoidoză pulmonară evaluată la două centre medicale universitare din Ţările de Jos. Piept, 128(1), 30-35, (vezi comentariul).

Schulz-Menger, J., Wassmuth, R., Abdel-Aty, H., şi colab. (2006). Modele de inflamaţie miocardică şi cicatrici în sarcoidoză, evaluate prin rezonanţă magnetică cardiovasculară. Heart, 92(3), 399-400.

Fineschi, V., Neri, M., Riezzo, I., et al. (2004). Moarte subită cardiacă din cauza miocarditei de hipersensibilitate în timpul tratamentului cu clozapină. Int J Legal Med, 118(5), 307-309.

Taliercio, C., Olney, B., & Lie, J. (1985). Miocardită legată de hipersensibilitatea la medicamente. Mayo Clin Proc, 60, 463-468.

Hawkins, E., Levine, T., Goss, S., et al. (1995). Miocardita de hipersensibilitate în inimile explantate ale primitorilor de transplant: reevaluarea criteriilor patologice şi implicaţiile lor clinice. Pathol Annu, 30, 287-305.

Spear, G. (1995). Cardita explante eozinofilă cu eozinofilie: hipersensibilitate la perfuzia de dobutamina. J Heart Lung Transplant, 14(4), 755-760.

Morimoto, S., Kato, S., Hiramitsu, S., şi colab. (2003). Îngustarea cavităţii ventriculare stângi asociată cu îngroşarea tranzitorie a peretelui ventricular reduce volumul stroke la pacienţii cu miocardită acută. Circ J, 67(6), 490-494.

Kiel, RJ, Smith, FE, Chason, J., şi colab. (1989). Miocardita cu virus Coxsackie B3 la şoarecii C3H/HeJ: descrierea unui model consangvinizat şi efectul exerciţiului asupra virulenţei. Eur J Epidemiol, 5(3), 348-350.

Friman, G., Larsson, E., & Rolf, C. (1997). Interacţiunea dintre infecţie şi exerciţii fizice cu referire specială la miocardită şi frecvenţa crescută a morţilor subite în rândul tinerilor orientatori suedezi 1979-92. Scand J Infect Dis Suppl, 104, 41-49.

Khatib, R., Reyes, MP, Smith, F., şi colab. (1990). Creşterea virulenţei virusului coxsackie B4 prin indometacină. J Lab Clin Med, 116(1), 116-120.

Costanzo-Nordin, MR, Reap, EA, O'Connell, JB, et al. (1985). Un medicament antiinflamator nesteroidian exacerba miocardita murină Coxsackie B3. J Am Coll Cardiol, 6(5), 1078-1082.

Rezkalla, S., Khatib, R., Khatib, G., şi colab. (1988). Efectul indometacinei în faza târzie a miocarditei cu virus coxsackie într-un model murin. J Lab Clin Med, 112(1), 118-121.

Hanawa, H., Izumi, T., Saito, Y., şi colab. (1998). Recuperarea după blocul atrioventricular complet cauzat de miocardita idiopatică cu celule gigantice după terapia cu corticosteroizi. Jpn Circ J,

*62(3), 211-214.*

Zipes, D., Camm, A., Borggrefe, M., et al. (2006). Ghidul ACC/AHA/ESC 2006 pentru managementul pacienţilor cu aritmii ventriculare şi prevenirea morţii subite cardiace. Circulaţie, 114(10), e385-e484.

Fish, AE, Pride, YB şi Pinto, DS (2008). Cardita Lyme. Infect Dis Clin North Am, 22(2), 275-288.

Costello, JM, Alexander, ME, Greco, KM, et al. (2009). Cardita Lyme la copii: prezentare, factori predictivi şi evoluţie clinică. Pediatrie, 123(5), e835-e841, (vezi comentariul).

Apte, M., McGwin, G., Jr., Vila, LM, et al. (2008). Factori asociaţi şi impactul miocarditei la pacienţii cu LES din LUMINA, o cohortă multietnică din SUA. Reumatologie, 47(3), 362-367.

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009). Actualizare concentrată 2009: Ghidurile ACCF/ AHA pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace la adulţi: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/American Heart Association task force privind ghidurile de practică: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internaţională pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor. Tiraj, 119(14), 1977-2016.

Swedberg, K., Cleland, J., Dargie, HJ, et al. (2005). Ghid pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace cronice (actualizare 2005). Eur Heart J, 26, 1115-1140.

Ghidurile HFSA pentru managementul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cauzată de disfuncţie sistolică ventriculară stângă-abordări farmacologice. Societatea de insuficienţă cardiacă din America. (2000). Pharmacotherapy, 20(5), 495-522.

Farrar, DJ, Holman, WR, McBride, LR şi colab. (2002). Urmărirea pe termen lung a pacienţilor cu dispozitivul de asistenţă ventricular Thoratec care au fost restabiliţi cu succes după recuperarea funcţiei ventriculare. J Heart Lung Transplant, 21(5), 516-521.

Chen, YS şi Yu, HY (2005). Alegerea suportului mecanic pentru miocardita fulminantă: ECMO vs. VAD. Eur J Cardiothorac Surg, 27(5), 931-932, răspunsul autorului 932 (comentar)..

Pages, O., Aubert, S., Combes, A., et al. (2009). Dispozitiv de asistenţă biventricular pulsatil paracorporeal versus oxigenarea membranei extracorporale-suport vital extracorporal în miocardita fulminantă a adultului. J Thorac Cardiovasc Surg, 137(1), 194-197.

Duncan, B., Bohn, D., Atz, A., şi colab. (2001). Suport circulator mecanic pentru tratamentul copiilor cu miocardită acută fulminantă. J Thorac Cardiovasc Surg, 122(3), 440-448.

Reinhartz, O., Hill, J., Al-Khaldi, A., şi colab. (2005). Dispozitive de asistenţă ventriculară Thoratec la copii şi adolescenţi: actualizare privind rezultatele clinice. ASAIO J, 51(5), 501-503.

Topkara, V., Dang, NC, Barili, F., et al. (2006). Utilizarea dispozitivului de asistenţă ventriculară pentru tratamentul miocarditei virale acute. J Thorac Cardiovasc Surg, 131(5), 1190-1191.

Rezkalla, SH, Raikar, S. şi Kloner, RA (1996). Tratamentul miocarditei virale cu accent pe captopril. Am J Cardiol, 77(8), 634-637.

Rezkalla, S., Kloner, RA, Khatib, G., et al. (1990). Efectul terapiei cu captopril întârziat asupra masei ventriculare stângi şi mionecrozei în timpul miocarditei murine acute cu virus coxsackie. Am Heart J, 120 (6 pct. 1), 1377-1381.

Tominaga, M., Matsumori, A., Okada, I., et al. (1991). Tratamentul beta-blocant al cardiomiopatiei dilatative. Efectul benefic al carteololului la şoareci. Tiraj, 83, 2021-2028.

Yue-Chun, L., Li-Sha, G., Jiang-Hua, R., şi colab. (2008). Efectele protectoare ale carvedilolului în modelul murin cu miocardita virală indusă de coxsackievirus B3. J Cardiovasc Pharmacol, 51(1), 92-98.

Pauschinger, M., Rutschow, S., Chandrasekharan, K., et al. (2005). Carvedilolul îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă în asocierea miocarditei acute induse de virusul coxsackie murin cu expresia redusă a interleukinei-1beta şi a MMP-8 miocardice şi un răspuns imun modulat. Eur J Heart Fail, 7(4), 444-452.

Kindermann, I., Kindermann, M., Kandolf, R., şi colab. (2008). Predictori de rezultat la pacienţii cu suspiciune de miocardită. Circulation, 118(6), 639-648, (erarea apare în Circulation, 2008;118(12): e493.)

Xiao, J., Shimada, M., Liu, W., şi colab. (2009). Efectele antiinflamatorii ale eplerenonei asupra miocarditei virale. Eur J Heart Fail, 11(4), 349-353.

Rotbart, HA şi Webster, AD (2001). Pleconaril Treatment Registry Group. Tratamentul infecţiilor cu enterovirus care pot pune viaţa în pericol cu pleconaril. Clin Infect Dis, 32(2), 228-235.

Matsumori, A., Crumpacker, CS şi Abelmann, WH (1987). Prevenirea miocarditei virale cu interferon alfa A/D leucocitar uman recombinant într-un model murin. J Am Coll Cardiol, 9(6), 1320-1325.

Okada, I., Matsumori, A., Matoba, Y., et al. (1992). Tratament combinat cu ribavirină şi interferon pentru replicarea Coxsackie B3. J Lab Clin Med, 120, 569-573.

Kuhl, U., Pauschinger, M., Schwimmbeck, P., et al. (2003). Tratamentul cu interferon-beta elimină virusurile cardiotropice şi îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă la pacienţii cu persistenţă miocardică a genomului viral şi disfuncţie ventriculară stângă. Circulation, 107, 2703-2708.

Stanton, C., Mookadam, F., Cha, S., şi colab. (2007). Durata mai mare a simptomelor prezice răspunsul la terapia imunomodulatoare în cardiomiopatia dilatativă. Int J Cardiol, Epub înainte de tipărire.

Wojnicz, R., Nowalany-Kozielska, E., Wojciechowska, C., şi colab. (2001). Studiu randomizat, controlat cu placebo pentru tratamentul imunosupresor al cardiomiopatiei inflamatorii dilatate: rezultate de urmărire pe doi ani. Circulaţie, 104(1), 39-45.

Frustaci, A., Chimenti, C., Calabrese, F., et al. (2003). Terapia imunosupresoare pentru miocardita limfocitară activă: profilul virusologic şi imunologic al respondenţilor faţă de cei care nu răspund. Circulation, 107, 857-863.

Frustaci, A., Russo, MA, & Chimenti, C. (2009). Studiu randomizat al eficacităţii terapiei imunosupresoare la pacienţii cu cardiomiopatie inflamatorie negativă virus: studiul TIMIC. Eur Heart J, 30(16), 1995-2002.

Takada, H., Kishimoto, C., & Hiraoka, Y. (1995). Terapia cu imunoglobulină suprimă miocardita într-un model murin de coxsackievirus B3: efecte antivirale şi antiinflamatorii. Circulation, 92(6), 1604-1611.

Drucker, NA, Colan, SD, Lewis, AB, şi colab. (1994). Tratamentul cu gamma-globuline al miocarditei acute la populaţia pediatrică. Circulation, 89(1), 252-257.

Tedeschi, A., Airaghi, L., Giannini, S., et al. (2002). Imunoglobulină intravenoasă în doze mari în tratamentul miocarditei acute. Un raport de caz şi o revizuire a literaturii. J Intern Med, 251(2), 169-173.

McNamara, DM, Holubkov, R., Starling, RC şi colab. (2001). Studiu controlat al imunoglobulinei intravenoase în cardiomiopatia dilatativă cu debut recent. Circulation, 103(18), 2254-2259.

Hia, CP, Yip, WC, Tai, BC şi colab. (2004). Terapia imunosupresoare în miocardita acută: o revizuire sistematică de 18 ani. Arch Dis Child, 89(6), 580-584.

Dec, GW, Jr., Palacios, IF, Fallon, JT, et al. (1985). Miocardita activă în spectrul cardiomiopatiilor acute dilatative. Caracteristicile clinice, corelaţiile histologice şi rezultatul clinic. N Engl J Med, 312(14), 885-890.

Magnani, JW, Danik, HJ, Dec, GW, Jr., şi colab. (2006). Supravieţuirea în miocardita dovedită prin biopsie: o analiză retrospectivă pe termen lung a predictorilor histopatologici, clinici şi hemodinamici. Am Heart J, 151(2), 463-470.

Moloney, ED, Egan, JJ, Kelly, P., şi colab. (2005). Transplantul pentru miocardită: o controversă revizuită. J Heart Lung Transplant, 24(8), 1103-1110.

CAPITOLUL 32

Insuficienţa cardiacă congestivă cronică este o afecţiune foarte răspândită şi progresivă, are un impact economic uriaş şi este o cauză a morbidităţii şi mortalităţii excesive la nivel mondial. Un factor care poate contribui la progresia remodelării ventriculare stângi şi, în consecinţă, la morbiditatea şi mortalitatea insuficienţei cardiace stângi, este tulburările de respiraţie legate de somn. Apneea în somn este foarte răspândită în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă stângă şi, atunci când nu este tratată, contribuie la o mortalitate excesivă. În schimb, tratamentul eficient al apneei în somn îmbunătăţeşte supravieţuirea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Medicii care îngrijesc pacienţii cu insuficienţă cardiacă trebuie să fie conştienţi de tulburările de respiraţie legate de somn şi de diferitele opţiuni terapeutice, care sunt diferite de tratamentul standard al insuficienţei cardiace.

ISTORIA ŞI REDESCOPERIREA RESPIRAŢIEI CHEYNE-STOKES

În 1818, John Cheyne1 a observat un model neobişnuit de respiraţie la un pacient a cărui autopsie a dezvăluit mai târziu o inimă grasă. Treizeci şi şase de ani mai târziu, William Stokes2 a observat, de asemenea, modificările treptate crescendo-decrescendo ale respiraţiei cu apnee intermediară. Figura 32-1 este o reprezentare polisomnografică a respiraţiei Cheyne-Stokes la un pacient adormit cu insuficienţă cardiacă.3

George Cheyne, un alt medic scoţian care a practicat la începutul anilor 1700, ar fi putut fi de fapt prima persoană care a observat respiraţia Cheyne-Stokes ca o entitate patologică. model de respiraţie. Din acest motiv, această tulburare de respiraţie este denumită respiraţie Hunter-Cheyne-Stokes.

Respiraţia Hunter-Cheyne-Stokes a fost considerată o entitate rară asociată cu insuficienţă cardiacă severă şi potenţial un indicator al prognosticului terminal. Motivul aparentei sale raritäţi este că tulburarea este evidentă doar ocazional în timpul stării de veghe.8 Motivul pentru care se anunţă un prognostic prost provine din observaţia clinică că atunci când respiraţia Hunter-Cheyne-Stokes este observată în timpul stării de veghe, este asociată cu mortalitatea iminentă.

Din 1990, însă, respiraţia Hunter-Cheyne-Stokes a fost reanalizată. Mulţi cercetători au raportat o prevalenţă ridicată a acestei tulburări în insuficienţa cardiacă.8-19 Reanaliza este în mare măsură legată de disponibilitatea polisomnografiei pentru a diagnostica tulburările de respiraţie în timpul somnului, starea în care tulburarea se manifestă în mod obişnuit. Pe lângă apariţia frecventă a respiraţiei Hunter-Cheyne-Stokes şi a apneei centrale de somn (CSA), polisomnografia a evidenţiat, de asemenea, prezenţa apneei obstructive de somn (OSA) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Alţi factori importanţi care au contribuit la continuarea cercetărilor şi la creşterea recunoaşterii apneei în somn sunt ratele ridicate de morbiditate şi mortalitate în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.20 După cum se discută mai târziu în acest capitol,

rezultatele studiului au sugerat cu tărie că apneea în somn contribuie la mortalitatea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi că tratamentul eficient îmbunătăţeşte ratele de supravieţuire.

POLIZOMNOGRAFIA, ETAPELE DE SOM ŞI DEFINIŢII ALE APNEEI ŞI HIPOPNEILOR DE SOM

Polisomnografia (din latinescul Somnus, zeul somnului în mitologia romană) este înregistrarea electrofiziologică a undelor cerebrale (de obicei două canale) şi mişcările ochilor, împreună cu electromiografia bărbiei. Aceste înregistrări permit diferenţierea stării de veghe de starea de somn şi permite recunoaşterea diferitelor etape ale somnului.21 Pentru a recunoaşte tulburările respiratorii legate de somn, fluxul de aer nazo-oral (măsurat cu un termocuplu şi un senzor de presiune), excursiile toracoabdominale (măsurate cu extensometre, inductiv şi imptismografie arterială, hemoximografie şi pletismografie inductivă, hemoximografie arterială sau saturată). (măsurate prin pulsioximetrie) sunt de asemenea înregistrate.22 Monitorizarea electrocardiogramei şi a electromiogramei muşchilor tibiali anteriori permite, respectiv, depistarea aritmiilor nocturne şi a unei tulburări de somn numite mişcări periodice ale membrelor, care sunt frecvente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă.23

CH 32

CEAŢĂ

85

75

65

**FIGURA 32-1 Exemplu polisomnografic de respiraţie clasică Cheyne-Stokes în stadiul 2 de somn. De sus în jos, două electro-oculograme (a 1-a şi a 2-a trasare), electromiogramă a bărbiei (a 3-a trasare), două electroencefalograme (a 4-a şi a 5-a trasare), electrocardiogramă (a 6-a trasare), excursie abdominală (a 7-a trasare), excursii de presiune esofagiană (a 8-a trasare) şi saturaţie a oxihemoglobinei arteriale (a 9-a trasare). Observaţi modificările netede şi graduale ale excursiilor toracoabdominale şi ale presiunii esofagiene ale braţelor crescendo şi decrescendo ale ciclului. Intervine apnee centrală. Apneea centrală se caracterizează prin absenţa efortului de respiraţie. Acest lucru se reflectă în absenţa fluxului de aer nazo-oral şi a excursiilor în traseele presiunii toracoabdominale şi pleurale (măsurată prin presiunea esofagiană). O excitare, caracterizată printr-o creştere a vitezei electromiografice şi electroencefalografice ale bărbiei (unde alfa), are loc la vârful hiperventilaţiei. Desaturarea este oarecum întârziată din cauza timpului lung de circulaţie în insuficienţa cardiacă. O scară de timp de 5 secunde este afişată în colţul din dreapta jos.**

Somnul nu este o stare omogenă. Conform criteriilor electroencefalografice, mişcărilor oculare şi electromiografiei bărbiei, somnul este împărţit în perioade de mişcare rapidă (REM) şi stări non-rapid-eye-movement (nonREM).21 Somnul non-REM constă din etapele 1 până la 4 şi reprezintă aproximativ 80% din timpul total de somn la adulţi. Somnul REM, care reprezintă 20% din timpul total de somn la adulţi, se caracterizează prin mişcări rapide ale ochilor (de unde şi denumirea) care apar intermitent (REM fazic, spre deosebire de REM tonic), atonia muşchilor scheletici (caracterizată printr-o scădere a amplitudinii electromiogramei bărbiei) şi visare. Somnul REM este, prin urmare, o stare de activitate a creierului într-un corp paralizat. Din cauza paraliziei, visul nu se realizează.

Un adult intră în somn în mod normal în stadiul 1 (denumit în prezent N1 în loc de S1; N înseamnă „somn fără mişcare rapidă a ochilor”), care în câteva minute progresează la stadiile de somn mai profunde de N2 (fostul S2) şi N3 (fostul S3 şi S4). În N3, undele cerebrale sunt înalte (>75 gV) şi largi (>0,5 secunde). Acestea sunt unde delta, motiv pentru care N3 poate fi denumit somn delta.

După aproximativ 90 de minute de somn non-REM, apare primul episod de somn REM, iar apoi primul ciclu de somn este încheiat.21 În fiecare noapte au loc mai multe cicluri de somn. Într-un timp total de întuneric de 8 ore şi un timp total de somn de 7,5 ore (eficienţa somnului de 94%), există cinci cicluri, în care somnul non-REM reprezintă aproximativ 6 ore şi somnul REM pentru 1,5 ore din timpul total de somn.

Pentru ca somnul să fie revigorant, acesta ar trebui să fie adecvat din punct de vedere cantitativ şi, de asemenea, ar trebui să progreseze în mod normal de-a lungul diferitelor sale etape, fără prea multe întreruperi. Cu toate acestea, în prezenţa tulburărilor de respiraţie, somnul devine fragmentat. Fragmentarea somnului este caracterizată prin excitări electroencefalografice excesive, treziri şi o trecere către stadii de somn mai uşor. Consecinţele fragmentării somnului sunt lipsa unui somn revigorant, somnolenţă excesivă în timpul zilei, oboseală, pierderi de memorie şi dificultăţi de concentrare.

Există diverse tulburări respiratorii legate de somn. Apneea este definită ca absenţa fluxului de aer inspirator timp de 10 secunde sau mai mult, înregistrată de o sondă de presiune nazo-orală şi un termocuplu. Apneea are trei forme: centrală (vezi Figura 32-1), obstructivă (Figura 32-2) şi mixtă. În apneea centrală, absenţa fluxului de aer rezultă din absenţa activării muşchilor pompei inspiratorii, inclusiv a diafragmei. Prin urmare, se caracterizează prin absenţa simultană a fluxului de aer nazo-oral şi a excursiilor toracoabdominale (vezi Figura 32-1). În apneea obstructivă, în schimb, muşchii inspiratori ai pompei toracice, cum ar fi diafragma, sunt activi. Absenţa fluxului de aer este rezultatul ocluziei căilor aeriene superioare. Acest lucru este secundar colapsului interior al muşchilor dilatatori relaxaţi ai orofaringelui, care nu pot rezista presiunii negative intra-aeriene în timpul inspiraţiei.

La polisomnograme, apneea obstructivă se caracterizează prin absenţa fluxului de aer nazo-oral în ciuda excursiilor toracoabdominale continue (vezi Figura 32-2). Apneea mixtă are o componentă centrală iniţială urmată de o componentă obstructivă.

Hipponeea este o reducere a respiraţiei. Poate fi definit ca flux de aer nazo-oral redus sau excursii toracoabdominale de 10 secunde sau mai mult, ducând fie la o scădere a saturaţiei arteriale de oxihemoglobină de cel puţin 4%, fie la o excitare electroencefalografică (Figura 32-3). Ca şi apneea, hipopneea poate fi obstructivă sau centrală; totuşi, această distincţie este foarte dificilă deoarece aceste două tipuri de hipopee nu sunt frecvent raportate separat.

Pentru a determina severitatea tulburărilor respiratorii legate de somn, indicele de apnee-hipopnee (AHI) este calculat ca numărul de episoade apneice şi hipopneice pe oră de somn. Un AHI de 5 sau mai mult este considerat anormal şi a fost folosit ca criteriu pentru diagnosticul polisomnografic.24 Când un IAH obstructiv de 5 sau mai mult este asociat cu somnolenţă excesivă în timpul zilei, combinaţia este denumită sindrom de apnee obstructivă în somn (hipopnee).

Numărul de excitări electroencefalografice pe oră de somn, denumit indice de excitare, este folosit ca un indicator al fragmentării somnului. Severitatea hipoxemiei în timpul somnului

este de obicei evaluată prin cea mai scăzută saturație de oxihemoglobină și timpul petrecut sub saturație de 90%.

Respirația periodică este un tipar de respirație caracterizat prin fluctuații ciclice ale amplitudinii volumului curent.25 Constă în cicluri periodice recurente de apnee sau hipopee, sau ambele, urmate de hiperpnee. Apneea și hipopneea pot fi obstructive (adică, rezultate din ocluzia căilor aeriene superioare) sau de natură centrală și ambele forme pot apărea la pacienții cu insuficiență cardiacă.0-9 Respirația Hunter-Cheyne-Stokes (vezi Figura 32-1) este o formă de respirație periodică care apare în primul rând în insuficiența cardiacă sistolice. Spre deosebire de apnee și hipopnee, totuși, respirația Hunter-Cheyne-Stokes este o descriere subiectivă și nu este ușor cuantificabilă. Din aceste motive, termenul de apnee centrală în somn este de preferat și evită, de asemenea, denaturarea, în măsura în care meritul pentru descoperirea respirației Hunter-Cheyne-Stokes nu a fost acordat descoperitorilor inițiali.

EFECTELE SOMMNULUI ASUPRA SISTEMELOR CARDIOPULMONARE

În stare de veghe, în comparație cu somn, echilibrul sistemului nervos autonom se inversează.20-28 În mod normal, în timpul somnului non-REM, pe măsură ce adâncimea somnului crește de la N1 la N3, activitatea simpatică scade progresiv. În timpul somnului REM fazic, totuși, apar creșteri ale activității simpatice. Aceste modificări ale sistemului nervos simpatic au fost cel mai bine demonstrate prin utilizarea microneurografiei nervului peroneal pentru a monitoriza activitatea nervilor simpatici musculari.29-31 Prelevarea intermitentă a sângelui și a lichidului cefalorahidian ventricular lombar și cerebral a evidențiat, de asemenea, o reducere semnificativă a nivelului de norepinefrină în timpul somnului, în special în somnul delta,32,33, în contrast cu o reducere suplimentară a activității simpatice. activitatea parasimpatică crește în timpul somnului.27,34

Ca urmare a unor astfel de modificări ale activității sistemului nervos autonom în somnul non-REM, tensiunea arterială sistemică, frecvența cardiacă și debitul cardiac scad.35-37 În somnul REM fazic, totuși, tensiunea arterială și frecvența pulsului cresc.29 Deoarece somnul non-REM reprezintă aproximativ 80% din timpul total de somn la adulți în general, somnul ar trebui să fie o perioadă odihnitoare pentru sistemul cardiovascular.

Odată cu debutul somnului și retragerea impulsului respirator nechimic al stării de veghe, ventilația minute scade și presiunea parțială arterială a dioxidului de carbon (Pco2) crește.37-40 În plus, în absența influențelor respiratorii ale impulsului de veghe, respirația în timpul somnului este în primul rând sub control metabolic, manifestând o sensibilitate extremă la modificări mici ale Pco2.

Liniștea cardiovasculară și respiratorie indusă de somn, totuși, ar putea deveni punctată de respirația periodică. Printre consecințele respirației periodice se numără excitațiile. Din punct de vedere electroencefalografic, excitațiile corticale sunt caracterizate prin revenirea undelor alfa (vezi figurile 32-1 până la 32-3), care sunt observate în mod normal în timpul

stării de veghe relaxată. Excitaţiile sunt asociate cu restabilirea tranzitorie a impulsului de veghe, creşterea activităţii simpatice şi scăderea

activitatea parasimpatică.41-43 În consecinţă, ritmul cardiac, tensiunea arterială şi ventilaţia cresc, iar Pco2 scade. Prin urmare, excitaţiile, pe lângă faptul că perturbă somnul şi provoacă fragmentarea somnului, au ca rezultat şi consecinţe adverse cardiovasculare şi respiratorii.

APNEEA DE SOMMN ÎN INSUFICIENŢA CARDIACA SISTOLĂ

Prevalenţa tulburărilor respiratorii legate de somn a fost studiată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care decurge dintr-o varietate de cauze, deşi cel mai sistematic în insuficienţa cardiacă cauzată de disfuncţia sistolică a ventriculului stâng (vezi şi capitolul 13).

Studiile pacienţilor cu insuficienţă cardiacă stabilă şi disfuncţie sistolică a ventriculului stâng au arătat că jumătate dintre pacienţii consecutivi suferă de apnee în somn definită ca un IAH de 15 sau mai mult pe oră. Tabelul 32-1 prezintă prevalenţa apneei în somn, atât centrală, cât şi obstructivă, în câteva studii în care s-a folosit polisomnografia completă pe timp de noapte sau cel puţin patru canale respiratorii.44-51.

Cel mai detaliat studiu prospectiv sistematic al insuficienţei cardiace sistolice44 a implicat 100 de subiecţi de sex masculin ambulatori cu insuficienţă cardiacă stabilă, tratată. Trebuie subliniate mai multe aspecte ale acestui studiu. Dintre 114 pacienţi consecutivi care au fost eligibili să participe la studiu, 100 au acceptat. Criteriile de excludere au fost starea cardiovasculară instabilă şi prezenţa unor tulburări comorbide (de exemplu, boala pulmonară obstructivă cronică). Pacienţii au fost recrutaţi dintr-o unitate de cardiologie şi o clinică de asistenţă medicală primară şi nu au fost puse întrebări cu privire la factorii de risc pentru apneea în somn (de exemplu, sforăitul, apneea asistată, trezirea obosită). Fiecare pacient a petrecut 2 nopti in laboratorul de somn, prima noapte pentru obisnuire. Polisomnografia cu monitorizare Holter simultană a fost efectuată în a doua noapte. Conform unui AHI de minim 5 sau 15 pe oră ca prag, 68%, respectiv 49% dintre cei 100 de pacienţi au avut tulburarea de somn. La momentul acestui studiu, 10% dintre pacienţi luau p-blocante. Cu toate acestea, utilizarea pe scară largă a p-blocantelor nu a avut niciun efect asupra prevalenţei apneei de somn în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă13-16,19,20 (vezi Tabelul 32-1). Conform studiilor efectuate pe 1250 de pacienţi din întreaga lume, 52% au un IAH de 15 sau mai mult pe oră; 31% au CSA şi 21% au OSA (Figura 32-4). În majoritatea acestor studii, 80% până la 90% dintre pacienţi luau un p-blocant.

În comparaţie, într-un studiu populaţional mare de subiecţi cu vârsta cuprinsă între 30 şi 60 de ani fără insuficienţă cardiacă recunoscută clinic24, doar 9% au avut un IAH de 15 sau mai mult pe oră. După cum sa menţionat mai devreme, un IAH de 5 sau mai mult pe oră a fost utilizat pentru a defini prezenţa unui număr semnificativ de evenimente respiratorii tulburări în sindromul de apnee obstructivă în somn (hipopnee).24 Prin urmare, deoarece apneea în somn (vezi Tabelul 32-1) este mult mai răspândită în rândul pacienţilor cu

insuficienţă cardiacă decât în populaţia generală, insuficienţa cardiacă sistolică este un factor de risc principal pentru apneea în somn.

Fenotipul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu apnee obstructivă şi centrală în somn

După cum sa menţionat mai devreme, ambele forme de apnee în somn, centrală şi obstructivă, apar de obicei la acelaşi pacient. În funcţie de forma predominantă de apnee în somn, fenotipul pacienţilor variază, iar dacă aceste caracteristici specifice sunt recunoscute, ele ar trebui să ajute clinicianul să suspecteze prezenţa fie a AOS, fie a CSA (Figurile 32-5 şi 32-6).

Obezitatea şi sforăitul obişnuit sunt factori de risc importanţi pentru AOS la pacienţii cu insuficienţă cardiacă10-12'44 (vezi Figura 32-5), aşa cum sunt în populaţia generală.24 Cu toate acestea, nu există o diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte somnolenţa subiectivă excesivă diurnă între pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au şi cei care nu au nici AOS şi ASC (vezi Figura 32-5). simptome diurne ale insuficienţei cardiace cronice cu apnee în somn.

Deoarece pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi apnee în somn nu raportează somnolenţă subiectivă excesivă în timpul zilei, suspiciunea clinică pentru prezenţa acesteia rămâne scăzută. Acest lucru este valabil mai ales pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi CSA, deoarece astfel de pacienţi nu sunt în mod obişnuit obezi şi nu sforăi mult şi CSA rămâne ocult.8 Cu toate acestea, prezenţa unor factori de risc importanţi ar trebui să crească suspiciunea pentru CSA: fibrilaţie atrială, clasa mare de New York Heart Association, fracţie de ejecţie a ventriculului stâng foarte scăzută, aritmii nocturne frecvente şi unele aritmii arteriale importante (-64). problemele de gen, care sunt abordate în secţiunea următoare.

Sexul şi apneea în somn în insuficienţa cardiacă sistolice

În populaţia generală, prevalenţa AOS este semnificativ mai mare în rândul bărbaţilor decât în rândul femeilor.24 Acesta este probabil cazul şi în insuficienţa cardiacă şi pentru ASC în special. Conform rezultatelor mai multor studii asupra insuficienţei cardiace sistolice11-15, 40% dintre subiecţii de sex masculin au CSA, ceea ce este semnificativ mai mare decât prevalenţa de 18% a CSA la subiecţii de sex feminin (Figura 32-7).

Motivele pentru o prevalenţă scăzută a OSA şi CSA la femei nu sunt bine înţelese, dar hormonii feminini pot juca un rol important. Rezultatele studiilor populaţiei la subiecţi fără insuficienţă cardiacă52-53 sugerează că menopauza poate fi un factor de risc pentru AOS şi că riscul este probabil

redus prin terapia de substituţie hormonală.53 La femeile cu insuficienţă cardiacă sistolice, riscul de CSA a fost de şase ori mai mare la cele cu vârsta de 60 de ani sau mai mult decât la cele sub 60 de ani.12 O diferenţă similară există pentru AOS înainte şi după vârsta de 60 de ani.12

Progesteronul este un stimulent respirator cunoscut, iar diferitele sale efecte asupra sistemului respirator pot explica în parte prevalenţa mai scăzută a CSA şi AOS în rândul femeilor care au menstruaţie. Progesteronul măreşte ventilaţia54 şi tonusul muşchilor dilatatori ai căilor aeriene superioare.55 În plus, femeile aflate în premenopauză au un prag apneic semnificativ mai scăzut – nivelul de Pco2 sub care încetează respiraţia ritmică – decât bărbaţii56, ceea ce ar trebui să scadă probabilitatea ca o femeie să dezvolte apnee în timpul somnului (vezi secţiunea „Apneea somnului").

Cu toate acestea, sunt necesare studii prospective ample asupra femeilor cu insuficienţă cardiacă pentru a elucida efectele independente ale diferiţilor factori, cum ar fi vârsta şi menopauza, asupra CSA şi OSA. O viziune similară a fost exprimată pentru studiile asupra femeilor fără insuficienţă cardiacă.57

APNEEA DE SOMMN ÎN INSUFICIENTA CARDIACA DIASTOLICA IZOLATA

În funcţie de vârstă, un număr considerabil de pacienţi cu simptome de insuficienţă cardiacă congestivă pot suferi de insuficienţă cardiacă diastolică izolată cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng conservată (vezi capitolul 14).

Se cunosc puţine despre prevalenţa tulburărilor respiratorii legate de somn şi despre efectul acestora asupra insuficienţei cardiace diastolice izolate. Atât apneea în somn, cât şi insuficienţa cardiacă diastolică sunt predominante la populaţiile mai în vârstă, iar consecinţele apneei în somn (cum ar fi activarea simpatică, hipertensiunea nocturnă şi diurnă şi hipoxemia58) afectează funcţia diastolică a ventriculului stâng şi în cele din urmă duc la remodelarea camerei cardiace. În acest sens, cel mai mare studiu59, format din 2058 de participanţi la Sleep Heart Health Study, a dezvăluit — după ce a luat în considerare vârsta, sexul, etnia, fumatul, consumul de alcool, indicele de masă corporală, tensiunea arterială sistolică, consumul de medicamente antihipertensive, diabetul şi infarctul miocardic predominant — că indicele de hiponeemie, apneea şi hipoxemia stângă au fost independenţi de masa. Într-un alt studiu60 pe 66 de pacienţi consecutivi cu SAOS cărora li s-a efectuat ecocardiografie Doppler cu undă de puls a valvei transmitrale, un model de relaxare anormal a fost prezent la 38% (25 de pacienţi). În analiza multivariată, saturaţia mai mică de 70% în timpul somnului a fost un predictor independent al modelului anormal de relaxare (odds ratio = 4, 95% interval de încredere [IC] = 1,2 până la 15,3, P = 0,02, indiferent de vârstă şi starea de hipertensiune arterială). Între timp, s-a demonstrat că tratamentul eficient al SAOS îmbunătăţeşte funcţia şi structura ventriculului stâng (reverse remodeling).61-62 Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu o durată de 12 săptămâni, condiţia placebo (sham continuous positive airway pressure [CPAP]) a fost comparată cu utilizarea unui dispozitiv CPAP cu presiune minimă; terapia CPAP eficientă a dus la o creştere semnificativă a raportului precoce/tardiv (E/A) şi o scădere semnificativă a

relaxării izovolumice şi a timpului de decelerare mitrală.62 În rezumat, AOS ar putea fi o cauză a disfuncţiei diastolice sau poate contribui la progresia acesteia.

## MECANISME ALE APNEEI DE SOMMN ÎN INSUFICIENTA CARDIACA

### Apneea centrală de somn

Mecanismele respiraţiei periodice şi CSA în insuficienţa cardiacă sunt complexe şi multifactoriale. Numeroase articole despre aspectele teoretice şi experimentale ale respiraţiei periodice au fost publicate63-68 şi revizuite în altă parte.69 În insuficienţa cardiacă, diferite componente ale sistemului de feedback negativ care controlează respiraţia suferă modificări care cresc probabilitatea ca respiraţia periodică să se dezvolte. În plus, mecanisme specifice legate de somn stau la baza creşterii respiraţiei periodice şi a genezei apneei centrale în timpul somnului.

### Sistem de control cu feedback negativ şi respiraţie periodică

Sistemele de feedback negativ sunt implicate în controlul homeostatic al unui număr de variabile fiziologice, cum ar fi tensiunea arterială, temperatura şi Pco2 din sângele arterial, presiunea parţială arterială a oxigenului (Po2) şi concentraţia de ioni de hidrogen arterial [H+].

În sistemul respirator, rata de respiraţie şi volumul curent sunt în mod normal reglate, astfel încât gazele din sângele arterial să fie controlate cu precizie. De exemplu, atunci când apare o tulburare de respiraţie, cum ar fi o scurtă pauză în respiraţie, Pco2 creşte şi Po2 scade, iar ventilaţia creşte în mod normal în mod corespunzător pentru a minimiza efectele perturbării. Cu toate acestea, în prezenţa anumitor condiţii, cum ar fi insuficienţa cardiacă sistolică, poate apărea depăşirea ventilaţiei, ceea ce duce la instabilitate ventilatorie.

Cele trei componente majore ale sistemului de feedback negativ implicate în controlul homeostatic al respiraţiei sunt (1) chemoreceptorii (controlerul), (2) plămânii (planta) şi (3) canalele de comunicare dintre chemoreceptori şi plămâni (sângele arterial circulant de la plămâni la chemoreceptori şi nervii de la creier la muşchii respiratori).

În insuficienţa cardiacă sistolică, structura şi funcţia diferitelor componente ale acestui sistem de feedback negativ devin modificate într-un mod care favorizează instabilitatea în controlul respiraţiei, ceea ce are ca rezultat o respiraţie periodică. Aceste modificări includ creşterea timpului de circulaţie arterială (care întârzie transferul de informaţii cu privire la modificările Po2 şi Pco2 din sângele capilar pulmonar către chemoreceptori), creşterea sporită a chemoreceptorilor (chemosensibilitate crescută CO2/O2, răspunsuri mari) şi creşterea creşterii plantelor (scăderea capacităţii funcţionale reziduale); în mod colectiv, aceste modificări au ca rezultat creşterea câştigului buclei şi creşte probabilitatea respiraţiei periodice în insuficienţa cardiacă sistolice.59-68 Deoarece

aceste modificări nu sunt specifice stării (somn sau veghe), respirația periodică poate apărea atât în timpul stării de veghe, cât și în timpul somnului (deși cel mai frecvent în timpul somnului).

În insuficiența cardiacă sistolică, timpul de circulație arterială este prelungit ca urmare a creșterii volumului sanguin în sistemul venos pulmonar și în camerele inimii stângi; această prelungire este sporită de un volum scăzut al cursei.

O pauză de respirație duce la hipoxemie și hipercapnie în sângele capilar pulmonar. Cu un timp normal de circulație, aceste reacții sunt rapid întrerupte. În prezența timpului de circulație prelungit, totuși, chemoreceptorii au nevoie de mult timp pentru a detecta debutul hipoxemiei și hipercapniei induse de pauza respiratorie; in consecinta, pauza persista fara nici un efort ventilator compensator pentru a avorta reactiile. În plus, deoarece pauza este prelungită, chemoreceptorii continuă să fie stimulați de tensiunile anormale ale gazelor din sânge pentru ceva timp înainte de a primi orice informație de feedback cu privire la modificările compensatorii ale Po2 și Pco2 în sângele capilar pulmonar. Prin urmare, timpul prelungit de circulație transformă un sistem de feedback negativ într-unul pozitiv.

Al doilea factor care crește probabilitatea ca respirația periodică și apneea centrală să apară este creșterea creșterii chemoreceptorilor.08 La pacienții cu insuficiență cardiacă care au sensibilitate crescută la modificările dioxidului de carbon (sau Po2), chemoreceptorii provoacă un răspuns ventilator mare ori de câte ori Pco2 crește (sau Po2 scade). Hiperventilația intensă consecutivă, prin conducerea Pco2 sub pragul apneic, are ca rezultat apnee centrală. Ca urmare a apneei centrale, Pco2 crește, iar ciclurile de hiperventilație și hipoventilație persistă.08

Al treilea factor care poate contribui la dezvoltarea respirației periodice în insuficiența cardiacă este scăderea capacității funcționale reziduale, ceea ce provoacă o amortizare insuficientă. Pentru o anumită modificare a ventilației (de exemplu, o oprire a respirației de 10 secunde), subamortizarea are ca rezultat modificări crescute ale variabilelor controlate - adică Po2 și Pco2 - care, la rândul lor, provoacă răspunsuri ventilatorii compensatorii pronunțate. Supracompensarea tinde să destabilizeze respirația. În insuficiența cardiacă sistolică, capacitatea reziduală funcțională scade din cauza congestiei sau edemului pulmonar, a revărsării pleurale și a complianței reduse a sistemului respirator.

Mecanisme specifice de somn și geneza apneei centrale de somn

**Conceptul de prag apneic. Mecanismele implicate în geneza CSA se referă în mod specific la starea de somn și eliminarea unității nechimice a stării de veghe la respirație. Ca urmare, somnul demască pragul apneic și, în plus, respirația devine extrem de sensibilă la Pco2.09-71.**

După cum sa menționat anterior, pragul apneic este definit ca nivelul de Pco2 sub care încetează respirația ritmică. Diferența dintre două puncte de referință Pco2 - Pco2 predominant minus Pco2 la pragul apneic - este un factor critic pentru apariția apneei

centrale. Cu cât această diferenţă este mai mică, cu atât este mai mare probabilitatea ca apneea să apară,09-71 deoarece este nevoie doar de o mică creştere a ventilaţiei pentru a scădea Pco2 predominant spre şi sub pragul apneic.

În mod normal, odată cu debutul somnului, ventilaţia scade şi Pco2 creşte. Atâta timp cât Pco2 predominant este peste pragul apneic, respiraţia ritmică continuă. Totuşi, la unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă, Pco2 predominant nu creşte la debutul somnului, iar CSA apare din cauza proximităţii Pco2 predominant de pragul apneic.71-72 Acest lucru se poate întâmpla din cauza lipsei de scădere observată în mod normal a ventilaţiei la debutul somnului; apoi presiunea capilară pulmonară creşte, posibil ca urmare a creşterii întoarcerii venoase în decubit dorsal. Cu cât ventriculul stâng este mai rigid, cu atât este mai mare creşterea presiunii capilare pulmonare. Acesta din urmă are ca rezultat creşterea frecvenţei respiratorii şi a ventilaţiei, care împiedică creşterea observată în mod normal a Pco2 la debutul somnului.

Pe scurt, în timpul somnului, demascarea pragului apneic, apropierea pragului apneic de Pco2 predominant şi sensibilitatea extremă a respiraţiei la modificări mici ale Pco2 sunt critice pentru apariţia CSA.

Apnee obstructivă de somn

Un alt efect profund al somnului asupra respiraţiei se referă la controlul neuromuscular al muşchilor dilatatori ai căilor aeriene superioare.73 În timpul stării de veghe, aceşti muşchi primesc stimulare adecvată; de exemplu, muşchiul genioglos menţine permeabilitatea căilor respiratorii superioare în prezenţa presiunii inspiratorii negative generate de contracţia diafragmei. Cu toate acestea, în timpul somnului, aceşti muşchi dilatatori se relaxează. În consecinţă, subiecţii cu căi aeriene superioare înguste devin deosebit de predispuşi să dezvolte ocluzie completă (OSA) sau îngustarea (hipopnee obstructivă de somn) a căilor respiratorii. Mecanismele care stau la baza OSA şi hipopneea obstructivă în timpul somnului se referă, prin urmare, la controlul neuromuscular al muşchilor căilor respiratorii superioare şi anatomia alterată a căilor respiratorii superioare. Aceste mecanisme sunt aceleaşi la pacienţii care au AOS fără insuficienţă cardiacă.

Obezitatea, care determină îngustarea căilor aeriene superioare, parţial ca urmare a depunerilor de grăsime în gât, este un factor de risc major pentru AOS în populaţia generală24 şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.10,12,44 Autorul şi colegii8,10,44 au efectuat studii în care polisomnogramele au fost notate orb şi independent de pacienţii cu insuficienţă cardiacă demografică; obezitatea sa dovedit a fi factorul de risc important pentru OSA (vezi Figura 32-0). Sforăitul, o altă manifestare a îngustarii căilor aeriene superioare, este, de asemenea, foarte frecventă la astfel de pacienţi (vezi Figura 32-0).

**Apneea în somn în insuficienţa cardiacă diastolică izolată. Atât CSA, cât şi OSA au fost observate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică74, deşi aceasta din urmă este cea mai răspândită formă de apnee în somn. Procesele fiziopatologice în insuficienţa cardiacă diastolică sunt legate de un ventricul stâng rigid, necompliant,**

**care nu se poate umple adecvat la presiunea diastolică normală. Pe măsură ce presiunea finală diastolică a ventriculului stâng creşte, se dezvoltă simptome de congestie pulmonară şi edem. Congestia pulmonară este asociată cu îngustarea rezervei de Pco2 (diferenţa dintre Pco2 predominant şi Pco2 la pragul apneic), ceea ce creşte probabilitatea ca apneea în somn să se dezvolte.75 Între timp, OSA este frecventă în obezitate, hipertensiune sistemică şi îmbătrânire, care sunt afecţiuni asociate şi cu disfuncţia ventriculară stângă.**

CONSECINŢE PATOLOGICE

A APNEEI DE SOMMN LA INSUFICIENTIA CARDIACA

Există trei consecinţe adverse imediate ale apneei de somn (vezi figurile 32-1 şi 32-2): (1) anomalii ale gazelor din sângele arterial, (2) excitări şi (3) variaţii mari negative ale presiunii intratoracice. Aceste afecţiuni afectează negativ diferite funcţii şi structură cardiovasculare70-81 (Figura 32-8) şi sunt cel mai dăunătoare în prezenţa disfuncţiei sistolice şi diastolice a ventriculului stâng şi a bolii coronariene.

Anomalii ale gazelor din sângele arterial şi consecinţele acestora

Respiraţia periodică se caracterizează prin episoade de apnee şi hipopnee, care provoacă hipoxemie şi hipercapnie, şi episoade de hiperpnee, care determină reoxigenare şi hipocapnie.

Hipoxemia poate scădea furnizarea de oxigen miocardic, creşte activitatea sistemului nervos simpatic şi poate provoca vasoconstricţie arteriolară pulmonară. În plus, hipoxia şi reoxigenarea favorizează disfuncţia celulelor endoteliale.

CH 32

**FIGURA 32-8 Consecinţele apneei şi hipopneei în somn recurente includ hipoxemie şi reoxigenare în asociere cu hipercapnie şi respectiv hipocapnie în timpul apneei, urmate de hiperpnee. Celelalte consecinţe sunt excitaţii şi oscilaţii negative ale presiunii intratoracice. Aceste consecinţe, împreună, ar putea duce în cele din urmă la disfuncţii cardiovasculare semnificative. Hipoxemia poate duce la scăderea livrării de oxigen către miocard, care, la rândul său, poate duce la aritmii şi disfuncţii sistolice şi diastolice. Hipoxemia şi reoxigenarea ar putea duce la activarea genelor sensibile la redox, inflamaţia stresului oxidativ şi hipercoagulabilitatea, conducând la sindromul de disfuncţie endotelială. Atât hipoxia alveolară, cât şi hipercapnia (ca urmare a apneei de somn sau a hipopneei) au ca rezultat vasoconstricţie pulmonară hipoxică şi hipercapnică, care creşte postsarcina ventriculului drept (VD) şi consumul de oxigen miocardic al acestuia. Acest lucru ar putea duce în cele din urmă la hipertrofie ventriculară dreaptă (RVH) şi cor pulmonar. Hipoxemia şi hipercapnia, împreună cu excitaţiile, ar putea duce, de asemenea, la activarea simpatică care ar creşte tensiunea arterială (TA). Aceasta ar duce la creşterea postîncărcării ventriculului stâng (LV), creşterea consumului de oxigen miocardic (M VO2) şi aritmii. În plus, această creştere a activării simpatice şi a eliberării norepinefrinei miocardice ar putea duce la toxicitate miocardică şi apoptoză. De asemenea, excitaţiile duc la retragerea parasimpatică, care creşte ritmul cardiac şi consumul de oxigen miocardic. Oscilaţiile negative ale presiunii intratoracice cresc presiunea transmurală a ventriculului stâng şi drept, ambele crescând tensiunea peretelui ventriculilor, ducând la o creştere a consumului de oxigen miocardic. În plus, creşterea presiunii transmurale afectează şi aorta şi predispune la dilatarea aortei şi potenţial disecţie. În plus, presiunea pleurală crescută a atriilor predispune la dezvoltarea fibrilaţiei atriale. În cele din urmă, presiunea interstiţială negativă creşte fluxul de lichid transcapilar, facilitând dezvoltarea edemului pulmonar. În general, prin urmare, consecinţele apneei în somn şi ale hipopneei în conjuncţie ar putea duce la disfuncţie cardiovasculară. Ppl, presiune pleurală (intratoracică). (Adaptat după Javahari S. Cardiovascular disorders. În Kryger MH, editor. Atlas ofclinicalsleep medicine, Philadelphia, 2010, Elsevier.)**

Efectele directe ale hipoxiei asupra miocardului

Scăderea livrării de oxigen miocardic poate duce la un dezechilibru între consumul şi cererea de oxigen miocardic şi, prin urmare, la hipoxia miocardică, în special dacă boala coronariană este deja prezentă. Consecinţele clinice potenţiale includ angina pectorală

nocturnă, infarct miocardic, aritmii şi moarte subită cardiacă în timpul somnului. Hipoxia poate afecta, de asemenea, contractilitatea miocardică82-86 şi funcţia diastolică.58

Hipoxie şi reoxigenare, specii reactive de oxigen, stres oxidativ, inflamaţie şi disfuncţie endotelială

O serie de studii pe oameni şi animale, cuplate cu studiile de laborator ale culturii celulare, au demonstrat rolul esenţial al hipoxiei-reoxigenării, care, prin producerea de specii reactive de oxigen, are ca rezultat stres oxidativ, disponibilitate redusă de oxid nitric şi expresie crescută a numărului de gene sensibile la redox; acest ultim rezultat are loc prin activarea anumitor factori de transcripţie, cum ar fi factorul inductibil de hipoxie 1a (HIF-1a) şi factorul nuclear kB (NF zB). Activarea NF kB, care joacă un rol esenţial în producerea de citokine inflamatorii (cum ar fi factorul de necroză tumorală a şi interleukina-6), sporind expresia moleculelor de adeziune, promovând rularea leucocitelor şi aderenţa endotelială93-95, toate acestea conducând la ateroscleroză şi inducerea hipoxiei şi reoxigenării.96 apoptoza endotelială şi a miocitelor.97-100

Hipoxie şi vasoconstricţie arteriolară pulmonară

Hipoxia alveolară (parţial prin eliberarea endotelinei101) şi hipercapnia provoacă vasoconstricţie arteriolară pulmonară şi hipertensiune arterială, care ar putea afecta negativ funcţia ventriculului drept. În special, OSA este o cauză cunoscută a hipertensiunii pulmonare102 şi a cor pulmonale (sindromul Pickwickian).

Hipocapnie

Episoadele de hiperpnee după apnee şi hipopnee au ca rezultat hipocapnie. Hipocapnia (Pco2 arterială < 35 mm Hg) poate afecta furnizarea şi absorbţia miocardică a oxigenului prin cauzarea vasoconstricţiei arterei coronare103 şi deplasarea curbei de disociere a hemoglobinei oxigenului spre stânga. Hipocapnia poate fi, de asemenea, o cauză a aritmiilor. Printre subiecţii hipocapnici cu insuficienţă cardiacă sistolică, prevalenţa CSA şi aritmii este mare.104

Excitaţii

Evenimentele respiratorii tulburări sunt frecvent urmate de excitări, care sunt asociate cu creşterea activităţii simpatice şi scăderea activităţii parasimpatice.41-43 În consecinţă, există o creştere tranzitorie a tensiunii arteriale şi a frecvenţei cardiace cu consecinţe cardiovasculare adverse asociate.

În plus, excitaţiile au ca rezultat fragmentarea somnului, lipsa somnului revigorant, oboseală în timpul zilei, lipsa de concentrare şi somnolenţă.

Presiunea intratoracică negativă exagerată şi consecinţele acesteia

Presiuni intratoracice negative de până la 60 până la 80 cm H2O pot fi generate în timpul episoadelor de apnee obstructivă. După apneea centrală, apare hiperpneea şi pot fi

observate deviaţii relativ mari ale presiunii negative, în special în prezenţa plămânilor rigidi şi a peretelui toracic. Cu toate acestea, modificările presiunii pleurale sunt în general mai pronunţate în AOS decât în ASC (vezi figurile 32-1 şi 32-2). Creşterea presiunii negative creşte presiunea transmurală (presiunea în interior minus presiunea în exterior) a structurilor vasculare intratoracice, inclusiv aorta, patul vascular pulmonar, atriile şi ventriculii (Figura 32-9).

Numeroase studii au abordat consecinţele cardiovasculare atât ale deviaţiilor presiunii negative cât şi pozitive care afectează funcţia ventriculară drept şi stânga.105-108 Conform legii Laplace, creşterea presiunii miocardice transmurale creşte tensiunea peretelui şi consumul de oxigen miocardic. Atriile, deoarece sunt mai conforme decât ventriculele, sunt supuse întinderii, ceea ce ar putea duce la aritmii atriale, cum ar fi fibrilaţia atrială observată cu apneea în somn. Presiunea intratoracică negativă din jurul aortei intratoracice ar putea contribui la dilatarea aortei. Presiunea intratoracică negativă se reflectă şi în spaţiul perivascular, scăzând presiunea perivasculară. Aceasta măreşte apa pulmonară extravasculară prin favorizarea transsudaţiei de lichid prin patul microvascular pulmonar şi prin diminuarea fluxului limfatic din plămâni.109 Apneea în somn poate contribui, prin urmare, la excesul de apă pulmonară şi edem pulmonar în insuficienţa cardiacă congestivă (vezi Figura 32-5).

APNEEA DE SOMMN MULTESTE STAREA HIPERADRENERGICĂ DE INSUFICIENTĂ CARDIACA

În timpul somnului normal, în comparaţie cu starea de veghe, echilibrul activităţii sistemului nervos simpatic şi parasimpatic se inversează. Cu toate acestea, CSA şi OSA cresc activitatea simpatică, măsurată prin microneurografie, nivelurile de noradrenaline în sânge şi urinare.110-116 Tratamentul eficient al AOS şi CSA cu dispozitive de presiune pozitivă a căilor respiratorii scade activitatea simpatică.112-114-117 În mod similar, tratamentul CSA cu oxigen nazal scade aceste niveluri de simpatie prin măsurarea nivelului de urină18. implicaţii importante deoarece în insuficienţa cardiacă, creşterea activităţii simpatice este asociată cu o rată scăzută de supravieţuire.

□ (/>

Apneea în somn determină creşterea activităţii simpatice din mai multe motive. Acestea includ hipoxemie şi hipercapnie, excitări şi apnee în sine.

În insuficienţa cardiacă cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng, activitatea simpatică este crescută ca urmare a tocirii activităţii baroreceptorilor. Anomaliile gazelor din sânge asociate -g cu apneea în somn măresc activitatea simpatică prin stimularea corpilor carotidieni chimiosensibili,119-121 care sunt suprareglaţi în insuficienţa cardiacă. Spre deosebire de funcţia inhibitorie a baroreceptorilor, activitatea crescută a corpului carotidian creşte fluxul simpatic de către sistemul nervos central.

Lipsa inflaţiei pulmonare (apnee) şi a excitaţiilor sunt, de asemenea, asociate cu creşterea fluxului simpatic central şi, împreună cu gazele din sânge modificate, contribuie şi sporesc starea hiperadrenergică a insuficienţei cardiace.

Activarea simpatică are multiple consecinţe cardiace adverse, în special în cazul disfuncţiei ventriculare stângi şi al bolii coronariene. Acestea includ rezistenţă vasculară sistemică crescută şi postîncărcare ventriculară stângă, venoconstricţie cu încărcare crescută a ventriculului drept, contractilitate miocardică crescută, tahicardie şi aritmii (vezi şi capitolul 10). În plus, nivelurile crescute de norepinefrină la nivelul miocardului cauzează toxicitate miocitelor prin supraîncărcarea cu calciu mediată de adenozin monofosfat ciclic122 şi apoptoza miocitară mediată de protein kinaza A.123 Aceste două efecte toxice ale norepinefrinei sunt prevenite prin blocarea p-adrenergică.122,123.

**P-blocantele au fost utilizate cu succes pentru a minimiza activarea simpatică pe termen lung în insuficienţa cardiacă sistolică. Îmbunătăţirea supravieţuirii cu P-blocante în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă poate rezulta în parte din contrabalansarea activităţii simpatice cauzate de tulburările respiratorii legate de somn. În plus, prin îmbunătăţirea funcţiei cardiace, P-blocantele pot îmbunătăţi şi mai mult tulburările de respiraţie legate de somn; cu toate acestea, orice tulburări de respiraţie reziduale duc la eşecul dezactivării simpatice maxime, în special în timpul somnului.**

Pe scurt, consecinţele fiziopatologice ale apneei de somn în insuficienţa cardiacă au ca rezultat o stare hiperadrenergică suprapusă unui sistem nervos simpatic deja hiperactiv. Apneea în somn este, de asemenea, asociată cu stresul oxidativ, nivelurile crescute de citokine inflamatorii şi disfuncţia endotelială. Interacţiunea dintre apneea în somn şi insuficienţa cardiacă ar putea duce la un cerc vicios, crescând mortalitatea în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, despre care se discută în continuare.

SEMNIFICAŢIA PROGNOSTICĂ A SOMMNULUI

APNEE ÎN INSUFICIENTA CARDIACA

Insuficienţa cardiacă sistolică este o afecţiune complexă în care sunt implicate multiple procese fiziopatologice şi contribuie la progresia acesteia. În managementul contemporan al insuficienţei cardiace sistolice, identificarea şi tratamentul

a neurohormonilor şi utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi a p-blocantelor au îmbunătăţit calitatea vieţii şi supravieţuirea pacienţilor. Cu toate acestea, în ciuda numeroaselor triumfuri terapeutice, insuficienţa cardiacă rămâne o problemă majoră de sănătate publică, cu morbiditate şi mortalitate considerabilă. De cea mai mare importanţă sunt identificarea şi tratamentul factorilor comorbidi reziduali care contribuie la progresia insuficienţei cardiace. O condiţie comorbidă este apneea în somn; rezultatele studiilor, revizuite în discuţia următoare, sugerează cu tărie că atât OSA, cât şi CSA sunt asociate cu o mortalitate excesivă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi că tratamentul eficient îmbunătăţeşte supravieţuirea.

Multe studii observaţionale ale subiecţilor care au AOS cu sau fără boli de inimă cunoscute sugerează cu tărie că această tulburare este asociată cu o mortalitate crescută. În studiile de AOS fără insuficienţă cardiacă cunoscută,124-143 cel mai sistematic este studiul populaţiei Wisconsin Sleep Cohort,130 în care 1522 de subiecţi (nu pacienţi sau indivizi trimişi la un laborator de somn) au fost monitorizaţi timp de până la 18 ani. OSA severă (definită ca AHI > 30 pe oră de somn) a fost asociată cu un risc crescut de mortalitate de orice cauză, independent de vârstă, sex, indicele de masă corporală şi alţi factori potenţiali de confuzie (P < 0,0008). După excluderea celor 120 de persoane care au raportat că au utilizat CPAP, cercetătorii au descoperit că riscurile au fost de 3,8 (IC 95% = 1,6 până la 9,0) pentru mortalitatea de orice cauză şi 5,2 (IC 95% = 1,4 până la 19,2) pentru mortalitatea cardiovasculară. În mod similar, în Busselton Health Study, 131 raportul de risc ajustat pentru mortalitatea de orice cauză a fost de 6,2 (IC 95% = 2 până la 19) în OSA moderată până la severă.

Yaggi şi asociaţii137 au monitorizat 1022 de pacienţi pentru o perioadă mediană de aproximativ 3 ani. Subiecţii au fost trimişi pentru evaluarea OSA. Aveau vârsta de 50 de ani sau mai mult (media = 61 de ani), iar 68% aveau un IAH de 5 sau mai mult pe oră (media = 35). După ajustarea în funcţie de vârstă, sex, fumat, indice de masă corporală şi o serie de factori de risc cardiovascular (hipertensiune arterială, diabet şi hiperlipidemie), OSA a fost asociată cu un risc semnificativ crescut pentru un criteriu final compozit de deces şi accident vascular cerebral (hazard ratio = 1,97, 95% CI = 1,12 până la 3,38, P = 0,01). La pacienţii cu OSA severă (AHI > 36/oră), raportul de risc a fost crescut la 3,3 pentru obiectivul compozit. Rezultate similare au fost raportate într-un studiu din Israel135; conform unei analize proporţionale Cox în care s-au folosit doar AHI şi indicele de masă corporală, apneea severă în somn (AHI > 30/oră) a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de mortalitate de toate cauzele (hazard ratio = 2,13, 95% CI = 1,36 la 2,34).

Studiul prospectiv Sleep Heart Health Study,139 în care 6441 de bărbaţi şi femei au fost monitorizaţi timp de o medie de 8,2 ani, a arătat că OSA severă a fost asociată cu un risc crescut semnificativ statistic de deces, în special la bărbaţii cu vârsta cuprinsă între 40 şi 70 de ani (raportul de risc ajustat = 2,1, 95% CI = 1,3 la 3,30). Trebuie subliniat că în această cohortă, 52% aveau hipertensiune arterială şi 18% aveau o altă boală cardiovasculară la momentul măsurării iniţiale. Marin şi asociaţii136 au monitorizat 1651 de pacienţi spanioli (perioada medie de urmărire, 10,1 ani) şi au raportat că OSA severă (AHI > 30/oră) a fost asociată cu un risc crescut semnificativ statistic de deces cardiovascular (odds ratio = 2,87, 95% CI = 1,17 până la 7,51). Între timp, modelul circadian al morţii diferă între pacienţii cu AOS şi cei fără AOS: pacienţii cu AOS mor mai ales noaptea.139

Studiile tocmai descrise au fost toate corelaţionale. Totuşi, noţiunea că AOS este o cauză a mortalităţii este susţinută de mai multe studii observaţionale în care cercetătorii au raportat o supravieţuire îmbunătăţită la pacienţii cu AOS aderenţi la CPAP, în comparaţie cu cei care nu au fost aderenţi. la 2,21), în comparaţie cu 2,87 la pacienţii cu OSA la fel de severă, dar netratată. În studiul lui Campos-Rodriguez şi colegii,143 ratele de supravieţuire cumulativă la 5 ani au fost semnificativ mai mici (85,5%) la pacienţii care nu au utilizat

CPAP (aderenţă < 1 oră) decât la cei care au fost aderenţi (>6 ore; 96,4%). Un alt studiu, din Germania,138 a arătat că tratamentul cu CPAP al SAOS uşoară până la moderată a fost asociat cu o reducere a riscului cardiovascular de 64%.

În ceea ce priveşte insuficienţa cardiacă, mai multe studii18,45444-156 s-au concentrat pe mortalitatea asociată cu apneea în somn, atât OSA, cât şi CSA. În ceea ce priveşte AOS,45,144, un studiu prospectiv45 a arătat că rata mortalităţii în rândul a 37 de pacienţi care au avut insuficienţă cardiacă netratată cu AOS a fost semnificativ mai mare decât în rândul celor 113 pacienţi fără (sau cu AOS uşoară). Rata mortalităţii a fost semnificativă după ce factorii de confuzie au fost controlaţi. Mai mult, autorii nu au raportat niciun deces în rândul celor 14 pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi OSA care au fost trataţi cu dispozitive CPAP. Cu toate acestea, numărul de subiecţi a fost mic, iar această diferenţă a fost semnificativă la P = .07. Într-un studiu mai amplu din Japonia144 din 65 de pacienţi cu SAOS moderat până la sever, utilizarea unui dispozitiv CPAP a fost asociată cu o reducere semnificativă a ratei de spitalizare şi a mortalităţii în comparaţie cu 23 de pacienţi cu SAOS netrataţi cu insuficienţă cardiacă sistolică. Rata de supravieţuire a fost îmbunătăţită numai la pacienţii aderenţi la CPAP (Figura 32-10). Constatarea la pacienţii cu AOS şi insuficienţă cardiacă că respectarea CPAP îmbunătăţeşte supravieţuirea este similară cu cea a pacienţilor cu AOS, dar fără insuficienţă cardiacă, citată mai devreme (vezi secţiunea „Apneea obstructivă a somnului" din secţiunea „Mecanisme ale apneei în somn în insuficienţa cardiacă"). O observaţie similară a fost raportată la pacienţii cu hipertensiune arterială sistemică; îmbunătăţirea a fost observată în primul rând la cei care au fost adepţi CPAP157 (pentru recenzii, vezi Becker şi Javaheri158).

Mai mulţi investigatori au studiat CSA şi mortalitatea; most145-154 a aratat ca CSA este asociata cu o mortalitate excesiva in randul pacientilor cu insuficienta cardiaca sistolica. Două studii156,157 au dat rezultate diferite; one156 a evidenţiat o tendinţă de exces de mortalitate în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi CSA, dar această constatare nu a fost semnificativă, probabil pentru că

Supravieţuire cumulată FĂRĂ EVENIMENTE DIN STARE DE CONFORMITATE

HR 4,02 (1,33-12,2), P = 0,014 aderent vs. neaderent

HR 2,03 (1,07-3,68), P = 0,03 toate CPAP tratate vs. netratate

**FIGURA 32-10 Probabilitatea de spitalizare şi mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi apnee obstructivă în somn. Această probabilitate scade dacă pacienţii sunt trataţi cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) şi aderă la terapie. AHI, indice de apnee-hipopnee; HR, hazard ratio; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng. (Modificat din Oldenburg O, Lamp B, Faber L, şi colab. Sleep-disordered respiraţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică: un studiu**

**contemporan al prevalenței și caracteristicile a 700 de pacienți. EurJ Heart Fail 2007;9:251; și de la Javahari S. Cardiovascular disorders. În Kryger MH, editor clinica somnului, Philadel 02, medicina 02. Elsevier.)**

a numărului mic de pacienți. În plus, pacienții cu insuficiență cardiacă care prezentau respirație periodică în timp ce erau treji au suferit o mortalitate excesivă.

Autorul și colegii153 au monitorizat 88 de pacienți cu insuficiență cardiacă, dintre care 56 aveau CSA (AHI mediu = 35/oră) și 32 nu (AHI mediu = 2/oră). Durata mediană de urmărire a fost de 51 de luni. După controlul pentru 24 de variabile de confuzie, anchetatorii au descoperit că CSA a fost asociată cu o mortalitate excesivă (raportul de risc = 2,14, P = 0,02). Durata medie de supraviețuire în rândul pacienților care au avut insuficiență cardiacă, dar care nu au avut CSA a fost de 90 de luni, în comparație cu 45 de luni în rândul celor cu CSA (Figura 32-11). Ipoteza conform căreia CSA contribuie la excesul de mortalitate în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă sistolică este susținută de observația că tratamentul eficient al CSA cu dispozitive CPAP îmbunătățește supraviețuirea.152

INDICAȚII PENTRU POLISOMNOGRAFIA ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

Următoarele secțiuni discută o serie de constatări clinice și de laborator care, atunci când sunt prezente la pacienții cu insuficiență cardiacă, ar trebui să crească suspiciunea clinică de apnee în somn și să determine medicul să efectueze un studiu de diagnostic al somnului.

Factori de risc pentru apneea obstructivă a somnului

Indicațiile pentru efectuarea unui studiu de somn pentru evaluarea OSA la pacienții fără insuficiență cardiacă sunt la fel de aplicabile și la pacienții cu insuficiență cardiacă. Manifestările proteice și factorii de risc ai AOS în populația generală includ obezitatea, sforăitul obișnuit, apneea observată, trezirea neodihnită, somnolența excesivă în timpul zilei și hipertensiunea arterială. Cu toate acestea, somnolența subiectivă excesivă în timpul zilei poate fi absentă la pacienții cu insuficiență cardiacă și AOS (vezi Figura 32-5).

Angina pectorală nocturnă

Atât în populația generală, cât și la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără boală coronariană cunoscută, angina pectorală nocturnă ar trebui să crească suspiciunea de apnee în somn.

Dispneea paroxistică nocturnă

Acest simptom poate fi de fapt percepția unei dificultăți de respirație care apare în timpul fazei hiperpneice a respirației periodice.

Somn nelinistit

Această plângere poate reflecta excitări şi mişcări periodice în urma episoadelor de apnee şi hipopnee.

Presiune arterială parţială scăzută a dioxidului de carbon

Mai multe studii10-13-44-159-160 au arătat că în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi Pco2 arterial scăzut, prevalenţa CSA este mare. Valoarea predictivă a Pco2 scăzută (<35 mm Hg) este de aproximativ 80%.103 Cu toate acestea, mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă prezintă CSA fără hipocapnie în timpul zilei.161

Aritmii atrioventriculare

Mai multe studii au arătat că în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi apnee în somn, prevalenţa fibrilaţiei atriale10,12,44,162 şi a aritmiilor ventriculare10,33,163,164 este mai mare. Prezenţa acestor aritmii ar trebui să crească suspiciunea de prezenţă a CSA.

Disfuncţie sistolică sau diastolică progresivă a ventriculului stâng

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie ventriculară progresivă sau cei a căror stare rămâne clasa a III-a sau IV a Asociaţiei Inimii din New York, în ciuda terapiei medicale intensive, trebuie să fie supuşi unui studiu de diagnostic al somnului.

Stimulator cardiac şi defibrilator cardiac

Într-un studiu european multicentric165 pe un număr mare de pacienţi cărora li s-a administrat un stimulator cardiac (pentru disfuncţia nodului sinusal, blocul atrioventricular sau insuficienţa cardiacă congestivă), 50% s-au dovedit a avea apnee în somn. Rezultatele acestui studiu le-au confirmat pe cele ale unui studiu anterior19 care arată că 40% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au primit un cardioverter

**Defibrilatorul 488 a avut apnee în somn şi că rata mortalităţii a fost cea mai mare la cei cu CSA. Autorul şi colegii sugerez ca pacienţii cu stimulatoare cardiace implantate să fie supuşi polisomnografiei pentru diagnosticarea tulburărilor de respiraţie legate de somn şi terapie adecvată.**

CH 32 În aşteptarea transplantului cardiac

Prevalenţa apneei în somn este mare în rândul pacienţilor care aşteaptă un transplant cardiac, în măsura în care suferă de disfuncţie ventriculară stângă severă.15 Perioada de aşteptare pentru transplant este lungă, iar un număr mare de pacienţi decedează din cauza insuficienţei cardiace în timpul aşteptării. Terapia adecvată pentru apneea în somn ar putea îmbunătăţi supravieţuirea acestor pacienţi şi, prin urmare, ar putea creşte şansele lor de a trăi suficient de mult pentru a fi supuşi unui transplant cardiac.

TRATAMENTUL APNEEI DE SOMMN LA INSUFICIENTIA CARDIACA

**TABELUL 32—2 Tratamentul apneei obstructive de somn în insuficienţa cardiacă**

Îmbunătăţirea funcţiei cardiace

Promovarea igienei somnului

Renunţarea la fumat

Reducerea greutăţii atunci când este cazul

Evitarea băuturilor alcoolice, narcoticelor, benzodiazepinelor şi sildenafilului la culcare

Tratamentul congestiei nazale

Dispozitive de presiune pozitivă a căilor respiratorii (CPAP, binivel, PSSV)

Dispozitive de avansare mandibulară

Proceduri ale căilor aeriene superioare

Utilizarea nocturnă a oxigenului suplimentar

CPAP, presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; PSSV, servo-ventilaţie cu suport de presiune.

Apnee obstructivă de somn

Opţiunile de tratament pentru AOS în insuficienţa cardiacă (Tabelul 32-2) sunt similare cu cele în absenţa insuficienţei cardiace. Tratamentul de elecţie este CPAP, care s-a dovedit că îmbunătăţeşte funcţia cardiovasculară şi supravieţuirea. Între timp, se recomandă îmbunătăţirea igienei somnului şi evitarea atât a băuturilor alcoolice, cât şi a benzodiazepinelor (ambele pot duce la relaxarea muşchilor căilor aeriene superioare). Sa demonstrat, de asemenea, că administrarea în doză unică de sildenafil agravează OSA şi desaturarea asociată100, probabil prin vasodilataţia patului vascular din căile aeriene superioare, compromiţând suprafaţa. De asemenea, vă recomandăm să evitaţi utilizarea acestui medicament şi a medicamentelor aferente înainte de culcare.

Pierderea în greutate

Obezitatea este factorul de risc major pentru OSA şi atât obezitatea, cât şi OSA sunt asociate cu insuficienţa cardiacă. Atât obezitatea107, cât şi OSA sunt, de asemenea, asociate cu o mortalitate crescută, în primul rând din cauze cardiovasculare. Autorul şi colegii recomandă, prin urmare, pierderea în greutate pacienţilor obezi cu insuficienţă cardiacă.

Dispozitive neinvazive de presiune pozitivă a căilor respiratorii

Aceste dispozitive constau dintr-o mască nazală (sau nazo-orală) care, printr-o bucată de tub, este conectată la o suflantă acţionată electric care asigură o cantitate reglabilă de presiune pozitivă căilor respiratorii. Aplicarea dispozitivului creşte presiunea transmurală a căilor aeriene superioare, prevenind închiderea (atelă pneumatică). Se adaugă umidificarea încălzită online pentru a preveni uscarea căilor respiratorii superioare.

Există mai multe forme ale acestor dispozitive. Dispozitivele CPAP nazale sunt programate pentru a furniza o presiune inspiratorie şi expiratorie constantă. Pentru subiecţii care simt că presiunea expiratoare este excesivă, pot fi utilizate dispozitive de presiune cu două niveluri, în care presiunea expiratoare este setată la un nivel mai scăzut decât presiunea inspiratorie. Exista si aparate care asigura o presiune expiratorie mai mica decat presiunea inspiratorie si presiune inspiratorie variabila (servo-ventilatie cu suport de presiune).

Nivelul de presiune necesar pentru menţinerea permeabilităţii căilor aeriene superioare poate varia de la 5 la 20 cm H2O şi este determinat într-un studiu de titrare a somnului. Cu subiectul adormit şi purtând mască, presiunea dispozitivului creşte treptat până când apneea obstructivă, hipopneea, desaturarea şi sforăitul sunt eliminate. Dispozitivul este setat la acea presiune şi este recomandat pentru utilizare oricând subiectul doarme, inclusiv pentru somn.

Aceste dispozitive au fost utilizate cu succes pentru tratarea AOS atât în populaţia generală, cât şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.108-171 Aplicarea peste noapte a CPAP nazală a dus la o îmbunătăţire semnificativă a respiraţiei tulburări şi a desaturarii oxihemoglobinei arteriale.108 În patru studii randomizate,109-172, toate incluzând un grup de control, pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi OSA; în trei studii,109-171 utilizarea pe termen lung a CPAP a îmbunătăţit fracţia de ejecţie a ventriculului stâng. În al patrulea studiu, fracţia de ejecţie nu a crescut, dar conformitatea cu CPAP a fost mai mică decât în celelalte studii. După cum sa menţionat anterior, s-a demonstrat că utilizarea pe termen lung a CPAP îmbunătăţeşte supravieţuirea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi OSA care îl folosesc în mod adecvat (vezi Figura 32-10). Pentru pacienţii care nu respectă utilizarea CPAP din cauza plângerilor de presiune expiratorie ridicată, se recomandă dispozitive mecanice cu două niveluri.

Alte modalităţi terapeutice

Sunt disponibile multe alte modalităţi, inclusiv aparate orale (care avansează mandibula pentru a preveni închiderea căilor aeriene superioare), intervenţia chirurgicală a căilor aeriene superioare (pentru a îndepărta excesul de ţesut moale faringian, cum ar fi amigdalele şi uvula) şi oxigenul nazal nocturn (pentru a preveni sau a minimiza desaturarea în timpul somnului). Cu toate acestea, nu au fost efectuate studii sistematice pe termen lung. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, trebuie făcută orice încercare de a trata OSA cu dispozitive de presiune pozitivă a căilor respiratorii, care sunt invariabil eficiente.

Apneea centrală de somn

Spre deosebire de OSA, care este uşor de tratat cu CPAP, CSA este în general dificil de tratat, iar răspunsul la orice terapie dată (CPAP, medicamente) este variabil: unii pacienţi răspund, iar alţii nu. Figura 32-7 prezintă abordarea actuală a autorului pentru tratamentul acestei tulburări în insuficienţa cardiacă.

Optimizarea funcţiei cardiopulmonare

Terapia optimă pentru insuficienţa cardiacă cu diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, p-blocante şi terapia de resincronizare cardiacă (CRT) poate îmbunătăţi sau elimina respiraţia periodică prin mai multe mecanisme (pentru recenzii, vezi Javaheri173-174 şi De Backer şi Javaheri175). Aceste mecanisme includ îmbunătăţirea timpului de circulaţie arterială (pe măsură ce volumul stroke creşte şi volumul sanguin cardiopulmonar scade), creşterea rezervei de Pco2 (rezultată din scăderea presiunii capilare pulmonare) şi creşterea capacităţii funcţionale reziduale (cauzată de scăderea dimensiunii cardiace, revărsament pleural şi apă pulmonară intravasculară şi extravasculară). P-blocantele, prin creşterea volumului stroke şi scăderea presiunii capilare pulmonare, ar trebui să fie deosebit de utile

**FIGURA 32-12 Tratamentul apneei centrale de somn în insuficienţa cardiacă. IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; APSSV, servo-ventilaţie cu suport de presiune adaptivă; CPAP, presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; CRT, terapie de resincronizare cardiacă; SRBD, tulburare de respiraţie legată de somn. (Adaptat după De Backer W, Javaheri S. Treatment of sleep apnea in heart failure. Sleep Med Clin 2007;2:63-638.)**

în îmbunătăţirea respiraţiei periodice în insuficienţa cardiacă sistolică. Un efect benefic suplimentar al p-blocantelor se poate referi la contrabalansarea lor a hiperactivităţii simpatice nocturne prin scăderea excitaţiilor repetitive şi a desaturaţiei. Cu toate acestea, un efect secundar special al p-blocantelor se referă la efectul lor asupra melatoninei. Melatonina, o substanţă chimică care favorizează somnul, este secretată prin sistemul ciclic de transducţie a semnalului p-receptor mediat de adenozină monofosfat şi s-a dovedit că majoritatea p-blocantelor scad secreţia de melatonină.170,177 Una dintre excepţii este carvedilolul.

Mai multe studii au arătat că CRT, prin îmbunătăţirea hemodinamicii, îmbunătăţeşte CSA.178-181 Într-un studiu 77 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă care erau eligibili pentru CRT au fost studiaţi înainte de CRT şi, în medie, la 5 luni după CRT.180 La pacienţii cu CSA, AHI a scăzut de la 31/oră la 17/oră (P). Îmbunătăţirea CSA a apărut numai la pacienţii a căror hemodinamică sa îmbunătăţit cu CRT. CRT este în general ineficientă în OSA.

Stimularea atrială de supraimpuls poate îmbunătăţi apneea în somn prin acelaşi mecanism ca şi CRT, dar într-o măsură mai mică.

După optimizarea funcţiei cardiopulmonare, dacă respiraţia periodică persistă, sunt posibile mai multe abordări (Figura 32-12).

Transplantul cardiac (vezi şi capitolul 54)

După transplantul cardiac, 182-180 CSA este în general eliminat. Această observaţie, împreună cu studiile umane (revizuite anterior) şi studiile pe animale,00 indică faptul că insuficienţa cardiacă este cauza CSA. Din păcate, însă, AOS se poate dezvolta la câteva luni după transplant.182-180 În cel mai mare studiu,180 în care 45 de pacienţi au fost supuşi polisomnografiei la câteva luni după transplantul cardiac, 30% dezvoltaseră SAOS moderat până la sever, cu un IAH de 15 sau mai mult pe oră. Acest grup de pacienţi, în comparaţie cu cei care nu au avut AOS, sau care nu au avut AOS uşor, au câştigat cel mai mult în greutate după transplant. AOS a fost asociat cu hipertensiune arterială sistemică şi calitate slabă a vieţii. Datorită utilizării steroizilor şi îmbunătăţirii calităţii vieţii, creşterea în greutate este frecventă la primitorii de transplant, iar obezitatea este factorul de risc major pentru OSA. Prin urmare, este important ca beneficiarii de transplant cardiac să fie monitorizaţi pentru creşterea în greutate şi dezvoltarea OSA.

Oxigen

Încă din 1908, Pembrey180 a demonstrat că administrarea de oxigen a dus la îmbunătăţirea respiraţiei periodice la câţiva pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă. Mai multe studii sistematice ale subiecţilor cu insuficienţă cardiacă sistolice187-194 au arătat că oxigenul nazal suplimentar administrat în timpul somnului ameliorează CSA. Administrarea de oxigen poate scădea, de asemenea, excitaţia şi somnul uşor. În plus, studiile randomizate, controlate cu placebo, dublu-orb au dezvăluit că administrarea pe termen scurt (de la 1 până la 4 săptămâni) de oxigen nocturn suplimentar a îmbunătăţit capacitatea maximă de efort191 şi a scăzut excreţia urinară de norepinefrină peste noapte. În plus, investigatorii din trei studii clinice randomizate193-195 (9, 12 şi 52 de săptămâni) au raportat că oxigenoterapia nocturnă a îmbunătăţit semnificativ CSA, desaturarea, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng şi calitatea vieţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolice. În cele mai lungi două studii, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng a crescut cu 5% până la 0% la subiecţii trataţi cu oxigen, dar nu s-a schimbat semnificativ la subiecţii de control.

Mecanismele efectului terapeutic al oxigenului nazal asupra CSA sunt complexe190 şi pot include creşterea diferenţei dintre Pco2 predominant şi Pco2 la pragul apneic şi scăderea răspunsului ventilator la dioxidul de carbon şi creşterea rezervelor de oxigen din organism (de exemplu, conţinutul pulmonar) de oxigen, ceea ce creşte amortizarea. În consecinţă, respiraţia în timpul somnului ar trebui să se stabilizeze (vezi secţiunea „Mecanisme ale apneei în somn în insuficienţa cardiacă").

Deşi mulţi ani de experienţă şi studii au demonstrat efectele benefice ale oxigenoterapiei nocturne la pacienţii cu CSA şi insuficienţă cardiacă, studii prospective controlate cu

placebo, pe termen lung, nu au fost efectuate pentru a determina potenţialul de scădere a mortalităţii în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă sistolice.

Dispozitive neinvazive de presiune pozitivă a căilor respiratorii

După cum sa menţionat anterior, aceste dispozitive au fost utilizate cu succes pentru a trata OSA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Ele au fost, de asemenea, utilizate pentru a trata CSA, dar eficacitatea a fost variabilă.

**Dispozitive de presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii şi de presiune la două niveluri. Ambele tipuri de dispozitive au fost utilizate pentru tratarea CSA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.152-108'197-204 Cu toate acestea, majoritatea studiilor s-au concentrat pe CPAP.**

Sa demonstrat că utilizarea CPAP pentru o noapte elimină CSA la 43% dintre subiecţii cu insuficienţă cardiacă sistolice.108 OSA, în schimb, este eliminată invariabil cu titrarea CPAP peste noapte.

La pacienţii cu CSA care au răspuns la CPAP, AHI a scăzut de la 30 pe oră la 4 pe oră, iar desaturarea a fost practic eliminată. Nivelul CPAP a variat de la 5 la 12 cm H2O. La aceşti pacienţi, numărul de contracţii ventriculare premature, cuplete şi episoade de tahicardie ventriculară a scăzut.108 Se presupune că acest efect rezultă din scăderea activităţii simpatice şi îmbunătăţirea oxigenării. CPAP nu a avut un efect semnificativ asupra iritabilităţii ventriculare la pacienţii a căror respiraţie dereglată nu s-a îmbunătăţit.

Într-un studiu108, 53% dintre pacienţii cu CSA nu au răspuns la CPAP. Alţi investigatori au raportat, de asemenea, rezultate negative.198-200'202 Această observaţie poate explica de ce terapia CPAP nu a îmbunătăţit supravieţuirea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi CSA în studiul Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure (CANPAP). de 2 ani. Nu a existat nicio diferenţă între aceste grupuri în ceea ce priveşte obiectivul primar de deces sau transplant (P = 0,54), nici nu a existat o diferenţă semnificativă în frecvenţa spitalizării între grupuri.

(0,56 vs. 0,61 spitalizări pe an pacient, P = .45). Studiul a fost încheiat prematur, în parte din cauza mortalităţii precoce excesive la beneficiarii CPAP în comparaţie cu grupul de control (P = 0,02). În analiza lor, autorii nu au clasificat pacienţii cu insuficienţă cardiacă ca respondenţi şi nonrespondenţi CPAP. Într-o discuţie pro şi contra205 despre aceste observaţii, am sugerat că excesul de mortalitate a apărut în primul rând la cei care nu răspund. În consecinţă, analiza post-hoc a datelor152 a relevat o îmbunătăţire semnificativă a supravieţuirii respondenţilor CPAP (Figura 32-13). Motivele pentru care CPAP poate avea mortalitate crescută sunt multiple205, inclusiv efectele hemodinamice adverse ale presiunii intratoracice crescute (scăderea întoarcerii venoase şi a debitului cardiac), care este destul de dăunătoare la pacienţii care continuă să aibă CSA persistentă în timp ce primesc CPAP.

Prin urmare, trebuie avută prudenţă la utilizarea CPAP nazală. Dacă CSA persistă în timpul unei titrari CPAP peste noapte, vă recomandăm o încercare cu dispozitive de servo-ventilaţie cu suport de presiune.

**Dispozitive de servo-ventilaţie pentru suport de presiune. Aceste dispozitive sunt deosebit de diferite de dispozitivele CPAP şi de presiune binivel. În primul rând, oferă cantităţi variabile (nu constante) şi proporţionale de suport ventilator în timpul diferitelor faze ale respiraţiei periodice. Sprijinul este minim în faza hiperpneică a respiraţiei periodice şi maxim în perioadele de respiraţie diminuată şi apnee centrală. Asemenea unui tampon care menţine pH-ul unei soluţii relativ stabil, aceste dispozitive menţin ventilaţia relativ stabilă (presiunea tampon pozitivă a căilor respiratorii).**

În plus, aceste dispozitive sunt echipate cu o rată de rezervă care iniţiază o respiraţie după un timp scurt prestabilit (câteva secunde) fără respiraţie spontană.

Mai multe studii pe termen scurt oferă dovezi ale eficacităţii acestor dispozitive în tratamentul insuficienţei cardiace206-214 şi, de asemenea, în tratamentul CSA215 şi CSA idiopatice asociate cu utilizarea opioidelor216.

Aceste dispozitive trebuie utilizate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care nu răspund sau nu sunt conforme cu acestea

Supravieţuirea fără transplant la pacienţii cu IC în funcţie de efectul CPAP asupra CSA

**Timp de la înscriere (luni)**

**FIGURA 32-13 Probabilitatea de supravieţuire la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică (IC) comparând respondenţii la presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) cu un grup de control (pacienţi cu insuficienţă cardiacă sistolică şi indice similar de apnee-hipopnee [AHI]) şi cu cei care nu răspund la CPAP. Respondenţii CPAP au avut o probabilitate de supravieţuire semnificativ crescută în comparaţie cu grupul de control. Nerespondenţii CPAP au avut tendinţa de a avea o supravieţuire slabă în comparaţie cu grupul de control, deşi acest lucru nu a fost semnificativ. CSA, apnee centrală în somn; HR, raportul hazardului. (Modificat din Artzm. Floras, JS, Logan, AG, et al. (2007). Suprimarea apneei centrale în somn prin presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii şi supravieţuirea fără transplant în insuficienţa cardiacă, Circulation 115; 3173-3180 şi adaptat din Javaheri S, Atlasul tulburărilor cardiovasculare ale medicinei clinice a somnului.)**

Tratamentul CPAP. Sunt în curs de desfăşurare studii clinice randomizate pentru a determina eficacitatea pe termen lung.

**Acetazolamidă. Acetazolamida acţionează ca un stimulent respirator şi un diuretic uşor. A fost utilizat pentru prevenirea şi tratamentul respiraţiei periodice la altitudine mare şi CSA idiopatică.217-218 Într-un studiu încrucişat dublu-orb, controlat cu placebo219 la 12 pacienţi cu insuficienţă cardiacă sistolica şi CSA severă, pacienţii cărora li s-a administrat acetazolamidă au prezentat IAH central semnificativ mai scăzut (34 pe oră) decât cei care au primit placebo (57 pe oră) după 55 nopţi pe oră. Desaturarea oxihemoglobinei arteriale sa îmbunătăţit, de asemenea, semnificativ în grupul experimental. Acetazolamida a fost administrată în doză unică la aproximativ 3 mg/kg cu o jumătate de oră înainte de culcare, pentru a minimiza efectele secundare asociate cu doze multiple, în special în cazul utilizării pe termen lung. Pacienţii au raportat o îmbunătăţire a percepţiei subiective asupra calităţii generale a somnului, sentimentul de odihnă la trezire, adormirea neintenţionată şi oboseala. Acetazolamida ar putea avea alte două efecte avantajoase atunci când este utilizată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi CSA: acţionând ca un diuretic uşor şi minimizarea alcalimiei (cauzată de diureticele de ansă), care este prezentă frecvent la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. La această doză, efectul asupra pH-ului este uşor. În acest studiu, 219 pH-ul sângelui arterial a scăzut de la 7,43 înainte de culcare la 7,37 dimineaţa.**

Mecanismul de acţiune al acetazolamidei este legat de creşterea rezervei de Pco2, observată anterior.70

**Teofilina. Se ştie de multă vreme că aminofilina şi teofilina ameliorează CSA la copiii prematuri şi la adulţi. Studiile deschise au demonstrat eficacitatea acestui medicament în tratamentul CSA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.3-220 Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, încrucişat pe 15 pacienţi cu insuficienţă cardiacă sistolică stabilă, trataţi, au fost raportate rezultate similare.221 Administrarea teofilinei, de două ori pe zi, pe cale orală; la 15/pg/mL) a scăzut IAH cu aproximativ 50% şi a îmbunătăţit saturaţia arterială de oxihemoglobină.221**

Mecanismele de acţiune ale teofilinei în îmbunătăţirea apneei centrale rămân neclare.221 La concentraţiile serice terapeutice, teofilina concurează cu adenozina la unele dintre situsurile sale receptore. În sistemul nervos central, adenozina este un deprimant respirator, iar teofilina stimulează respiraţia222-223 concurând cu adenozina. Prin urmare, este de imaginat că o creştere a ventilaţiei cu teofilină ar putea scădea apneea centrală în timpul somnului. Teofilina nu măreşte răspunsul ventilator la dioxidul de carbon.223

Efectele potenţiale aritmogene şi inhibarea fosfodiesterazei sunt preocupări frecvente cu utilizarea pe termen lung a teofilinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Prin urmare, sunt necesare studii suplimentare controlate pentru a stabili siguranţa acestuia. Dacă teofilina este utilizată pentru a trata CSA, este necesară o urmărire frecventă şi atentă.

**Benzodiazepine. S-a emis ipoteza că prin scăderea excitaţiilor, benzodiazepinele pot scădea CSA. Cu toate acestea, două studii,198,224, inclusiv un studiu dublu-orb, controlat cu placebo,224 nu au demonstrat nicio îmbunătăţire a CSA la pacienţii cu**

**insuficienţă cardiacă sistolice. Prin urmare, utilizarea lor în acest scop nu este recomandată.**

**Dioxid de carbon inhalat. Mai multe studii au demonstrat că inhalarea la nivel scăzut de dioxid de carbon elimină practic CSA.225-229 Cu toate acestea, unele dintre aceste studii au arătat, de asemenea, că inhalarea de dioxid de carbon creşte excitaţiile, care sunt asociate cu creşterea activităţii simpatice şi scăderea activităţii parasimpatice. Din cauza efectelor cardiovasculare adverse ale hiperactivităţii simpatice în insuficienţa cardiacă, utilizarea dioxidului de carbon pentru tratarea CSA nu este recomandată.**

CONCLUZII

Insuficienţa cardiacă este o problemă larg răspândită, cu efecte economice semnificative. Din cauza creşterii duratei medii de viaţă şi a îmbunătăţirilor în terapia pentru artera coronariană ischemică

boală şi hipertensiune arterială, numărul persoanelor care trăiesc cu insuficienţă cardiacă va rămâne ridicat.

Insuficienţa cardiacă este asociată cu excesul de morbiditate şi mortalitate, în ciuda progreselor recente în tratamentul acesteia. Mulţi factori pot contribui la scăderea progresivă a insuficienţei cardiace. O astfel de cauză ar putea fi apariţia episoadelor repetitive de apnee, hipopnee şi hiperpnee, care sunt frecvente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Episoadele de apnee, hipopnee şi hiperpnee provoacă tulburări de somn, excitări, hipoxemie intermitentă, hipercapnie, hipocapnie şi modificări ale presiunii intratoracice. Aceste consecinţe fiziopatologice ale tulburărilor de respiraţie legate de somn au efecte dăunătoare asupra sistemului cardiovascular şi pot fi cel mai pronunţate în cazul insuficienţei cardiace şi bolii coronariene stabilite. Mai multe studii au arătat că pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică şi apnee în somn, atât OSA, cât şi CSA, au o supravieţuire semnificativ mai scurtă decât pacienţii fără apnee în somn. Mai mult, mai multe studii observaţionale au demonstrat că tratamentul adecvat al tulburărilor de respiraţie legate de somn, atât OSA, cât şi CSA, îmbunătăţeşte supravieţuirea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.

REFERINȚE

Cheyne, J. (1818). Un caz de apoplexie, în care partea cărnoasă a inimii a fost transformată în grăsime. Dublin Hosp Rep Commun, 2, 216-223.

Stokes, W. (1846). Observaţii asupra unor cazuri de puls permanent lent. Dublin QJ Med Sci, 2, 73-85.

Dowdell, WT, Javaheri, S. şi McGinnis, W. (1990). Respiraţia Cheyne-Stokes se prezintă ca sindrom de apnee în somn. Caracteristici clinice şi polisomnografice. Am Rev Respir Dis, 141, 871-879.

Cheyne, G. (1976). The English Malady Scholars. New York: Facsimilies and Reprints, Inc. (pag. 208-213).

Tenney, SM (1994). Cheyne, Cheyne şi Stokes. News Physiol Sci, 9, 96-97.

Ward, M. (1973). Respiraţia periodică. O scurtă notă istorică. Ann R Coll SurgEngl, 52, 330-334.

Allen, E., Turk, JL, & Murley, R. (1993). Cazurile lui John Hunter FRS. New York: Parthenon.

Javaheri, S., Parker, TJ, Wexler, L., et al. (1995). Respiraţia ocultă tulburată de somn în insuficienţa cardiacă congestivă stabilă. Ann Intern Med, 122, 442, 487, [Erratum, Ann Intern Med 1995;123:77].

Hanly, PJ, Millar, TW, Steljes, DG şi colab. (1989). Respiraţia şi somnul anormal la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Piept, 96, 480-488.

Javaheri, S., Parker, TJ, Liming, JD, et al. (1998). Apneea în somn la 81 de bărbaţi ambulatori cu insuficienţă cardiacă stabilă: tipuri şi prevalenţe, consecinţe şi prezentări ale acestora. Circulation, 97, 2154-2159.

Tremel, F., Pepin, J.-L., Veale, D., et al. (1999). Prevalenţa ridicată şi persistenţa apneei în somn la pacienţii referiţi pentru insuficienţă ventriculară stângă acută şi trataţi medical timp de 2 luni. Eur Heart J, 20, 1201-1209.

Sin, DD, Fitzgerald, F., Parker, JD, et al. (1999). Factori de risc pentru apneea de somn centrală şi obstructivă la 450 de bărbaţi şi femei cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med, 160, 1101-1106.

Solin, P., Bergin, P., Richardson, M., şi colab. (1999). Influenţa presiunii capilare pulmonare asupra apneei centrale în insuficienţa cardiacă. Circulaţie, 99, 1574-1579.

Yasuma, F., Nomura, H., Hayashi, H., şi colab. (1989). Anomalii de respiraţie în timpul somnului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circ J, 53, 1506-1510.

Lofaso, F., Verschueren, P., Rande, JLD, et al. (1994). Prevalenţa respiraţiei tulburări de somn la pacienţii aflaţi pe o listă de aşteptare pentru transplant de inimă. Cufăr, 106, 1689-1694.

Traversi, E., Callegari, G., Pozzoli, M., et al. (1997). Tulburări de somn şi modificări ale respiraţiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. G Ital Cardiol, 27, 423.

Staniforth, AD, Kinnear, WJM, Starling, R., et al. (1998). Desaturarea nocturnă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă stabilă. Heart, 79, 394-399.

Lanfranchi, PA, Braghiroli, A., Bosimini, E., et al. (1999). Valoarea prognostică a respiraţiei nocturne Cheyne-Stokes în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 99, 1435-1440.

Fries, R., Bauer, D., Heisel, A., et al. (1999). Semnificaţia clinică a tulburărilor de respiraţie legate de somn la pacienţii cu defibrilatoare cardioverter implantabile. Pace, 22, 223-227.

Asociaţia Americană a Inimii. (2009). Statistici privind bolile de inimă şi accident vascular cerebral - actualizare 2009. Tiraj, 119, e1-e161.

Carskadon, MA şi Dement, WC (2000). Somn uman normal; o privire de ansamblu. În MG Kryger, T. Roth şi MC Dement (eds.). Principii şi practica medicinei somnului (ed 3, pp. 5-25). Philadelphia: WB Saunders.

Kryger, MH (2000). Monitorizarea funcţiei respiratorii şi cardiace. În MG Kryger, T. Roth şi MC Dement (eds.), Principii şi practică a medicinei somnului (ed 3, pp. 1217-1230). Philadelphia: WB Saunders.

Hanly, PJ, & Zuberi-Khokhar, N. (1996). Mişcări periodice ale membrelor în timpul somnului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Cufăr, 109, 1497, 1502.

Young, T., Palta, M., Dempsey, J., et al. (1993). Apariţia tulburărilor de respiraţie în timpul somnului în rândul adulţilor de vârstă mijlocie. N Engl J Med, 328, 1230-1235.

Cherniack, NS (1999). Apnee şi respiraţie periodică în timpul somnului. N Engl J Med, 341, 985-987.

Mancia, G. (1993). Modularea autonomă a sistemului cardiovascular în timpul somnului. N Engl J Med, 238, 347-349.

Mancia, G., & Zanchetti, A. (1980). Reglarea cardiovasculară în timpul somnului. În J. Orem şi CD Barnes (eds.). Fiziologia în somn (pp. 1-55). New York: Academic Press.

Baust, W., Weidinger, H., & Kirchner, F. (1968). Activitate simpatică în timpul somnului natural şi al excitării. Arch Ital Biol, 106, 379-390.

Somers, VK, Dyken, ME, Mark, AL şi colab. (1993). Activitatea nervilor simpatic în timpul somnului la subiecţii normali. N Engl J Med, 328, 303-307.

Hornyak, M., Cejnar, M., Elam, M., şi colab. (1991). Activitatea nervilor musculari simpatici în timpul somnului la om. Brain, 114, 1281-1295.

Okada, H., Iwase, S., Mano, T., et al. (1991). Modificări ale activităţii nervoase simpatice musculare în timpul somnului la oameni. Neurologie, 41, 1961-1966.

Ziegler, MG, Lake, CR, Wood, JH, şi colab. (1976). Ritmul circadian în noradrenalina lichidului cefalorahidian la om şi maimuţă. Nature, 264, 656-658.

Linsell, CR, Lightman, SL, Mullen, PE şi colab. (1985). Ritmurile circadiene ale epinefrinei şi norepinefrinei la om. J Clin Endocrinol Metab, 160, 1210-1215.

Vaughn, BV, Quint, SR, Messenheimer, JA, et al. (1995). Variabilitatea perioadei cardiace în somn. Electroenceph Clin Neurophysiol, 94, 155-162.

Khatri, IM şi Freis, ED (1967). Modificări hemodinamice în timpul somnului. J Appl Physiol, 22, 867-873.

Coote, JH (1982). Controlul respirator şi circulator în timpul somnului. J Exp Biol, 100, 223-244.

Shepard, JW, Jr. (1985). Schimbul de gaze şi hemodinamica în timpul somnului. Med Clin North Am, 69, 1243-1264.

Phillipson, EA (1978). Controlul respiraţiei în timpul somnului. Am Rev Respir Dis, 118, 909.

Dempsey, JA şi Skatrud, JB (1988). Efectele fundamentale ale stării de somn asupra respiraţiei. Curr Pulmonol, 9, 267-304.

Skatrud, JB şi Dempsey, JA (1983). Interacţiunea stării de somn şi a stimulilor chimici în susţinerea ventilaţiei ritmice. J Appl Physiol, 55, 813-822.

Morgan, BJ, Crabtree, DC, Puleo. DS, şi colab. (1996). Consecinţele neurocirculatorii ale schimbării bruşte a stării de somn la om. J Appl Physiol 80:1627.

Davies, RJO, Belt, PJ, Roberts, SJ şi colab. (1993). Răspunsurile tensiunii arteriale la trezirea trecătoare gradată din somn la oamenii normali. J Appl Physiol, 74, 1123-1130.

Horner, RL, Brooks, D., Kozar, LF, et al. (1995). Efectele imediate ale trezirii din somn asupra fluxului autonom cardiac în absenţa respiraţiei la câini. J Appl Physiol, 79, 151-162.

Javaheri, S. (2006). Tulburări de somn în insuficienţa cardiacă sistolică: un studiu prospectiv pe 100 de pacienţi de sex masculin. Raportul final. Int J Cardiol, 106, 21-28.

Wang, H., Parker, JD, Newton, GE, şi colab. (2007). Influenţa apneei obstructive de somn asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 49, 1625-1631.

Vazir, A., Hastings, PC, Dayer, M., et al. (2007). O prevalenţă ridicată a tulburărilor de respiraţie în somn la bărbaţii cu insuficienţă cardiacă cronică simptomatică uşoară din cauza disfuncţiei sistolice ventriculare stângi. Eur J Heart Fail, 9, 243-250.

Zhao, Z., Sullivan, C., Liu, Z., şi colab. (2007). Prevalenţa şi caracteristicile clinice ale apneei de somn la pacienţii chinezi cu insuficienţă cardiacă. Int J Cardiol, 118, 122-132.

Christ, M., Sharkova, Y., Fenske, H., et al. (2007). Peptidă natriuretică cerebrală pentru predicţia respiraţiei Cheyne-Stokes la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Int J Cardiol, 116, 62-69.

Oldenburg, O., Lamp, B., Faber, L., et al. (2007). Tulburări de respiraţie în somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică: un studiu contemporan al prevalenţei şi caracteristicile a 700 de pacienţi. Eur J Heart Fail, 9, 251-257.

MacDonald, M., Fang, J., Pittman, SD, et al. (2008). Prevalenţa actuală a tulburărilor de respiraţie în somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă trataţi cu beta-blocante. J Clin Sleep Med, 4, 38-42.

Schulz, R., Blau, A., Borgel, J., et al. (2007). Apneea în somn în insuficienţa cardiacă. Eur Respir J, 29, 1201-1205.

Young, T., Peppard, PE şi Gottlieb, DJ (2002). Epidemiologia apneei obstructive de somn. Am J Respir Crit Care Med, 165, 1217-1239.

Bixler, EO, Vgontzas, AN, Lin, HM, et al. (2001). Prevalenţa respiraţiei tulburări de somn la femei: efectele sexului. Am J Respir Crit Care Med, 163, 608-613.

Javaheri, S., & Guerra, LF (1990). Efectele domperidonei şi acetatului de medroxiprogesteron asupra ventilaţiei la om. Respir Physiol, 81, 359-370.

St. John, WM, Bartlett, D., Jr., Knuth, KV, şi colab. (1986). Scăderea diferenţială a activităţii nervului hipoglos de către alcool. Protecţie prin pretratare cu acetat de medroxiprogesteron. Am Rev Respir Dis, 133, 46-48.

Zhou, XS, Shahabuddin, S., Zahn, BR, şi colab. (2000). Efectul genului asupra dezvoltării apneei/hipopneei hipocapnice în timpul somnului NREM. JAppl Physiol, 89, 192-199.

Young, T. (2001). Menopauza, terapia de substituţie hormonală şi respiraţia tulburată de somn. Am J Respir Crit Care Med, 163, 597.

Cargill, JI, Kiely, DG şi Lipworth, BJ (1995). Efectele adverse ale hipoxemiei asupra umplerii diastolice la om. Clin Sci (Londra), 89, 165-169.

Chami, HA, Devereux, RB, Gottdiener, JS, et al. (2008). Morfologia ventriculului stâng şi funcţia sistolică în respiraţia tulburată de somn. Circulation, 117, 2599-2607.

Fung, JWH, Li, TST, Choy, DKL şi colab. (2002). Apneea obstructivă severă în somn este asociată cu disfuncţia diastolică a ventriculului stâng. Cufăr, 121, 422-429.

Shivalkar, B., Van De Heyning, C., Kerremans, M., et al. (2006). Sindromul de apnee obstructivă în somn. Mai multe informaţii despre modificările structurale şi funcţionale cardiace şi efectele tratamentului cu presiune pozitivă continuă. J Am Coll Cardiol, 47, 1433-1439.

Arias, MA, Garcia-Rio, F., Alonso-Fernandez, A., et al. (2005). Sindromul de apnee obstructivă în somn afectează funcţia diastolică a ventriculului stâng. Circulation, 112, 375-383.

Cherniack, NS (1981). Aritmii respiratorii în timpul somnului. N Engl J Med, 305, 325-330.

Cherniack, NS şi Longobardo, GS (1973). Respiraţia Cheyne-Stokes: o instabilitate în controlul fiziologic. N Engl J Med, 288, 952-957.

Khoo, MCK, Gottschalk, A. şi Pack, AI (1991). Respiraţia periodică indusă de somn şi apnee: un studiu teoretic. J Appl Physiol, 70, 2014.

Guyton, AC, Crowell, JW şi Moore, JW (1956). Mecanismele oscilante de bază ale respiraţiei Cheyne-Stokes. Am J Physiol, 187, 395-398.

Hall, MJ, Xie, A., Rutherford, R., et al. (1996). Durata ciclului de respiraţie periodică la pacienţii cu şi fără insuficienţă cardiacă. Am J Respir Crit Care Med, 154, 376-381.

Javaheri, S. (1999). Un mecanism al apneei centrale de somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 341, 949-954.

Javaheri, S. şi Dempsey, J. (2007). Mecanisme de apnee în somn şi respiraţie periodică în insuficienţa cardiacă sistolică. Sleep Med Clin, 2, 623-630.

Nakayama, H., Smith, CA, Rodman, JR, et al. (2002). Efectul impulsului ventilator asupra sensibilităţii la CO2 sub eupnee în timpul somnului. Am J Crit Care Med, 165, 1251-1258.

Xie, A., Skatrud, JB, Puleo, DS, et al. (2002). Pragul de apnee-hipopnee pentru CO2 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med, 165, 1245-1250.

Tkacova, R., Hall, ML, Luie, PP, et al. (1997). Volumul ventricularului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi respiraţie Cheyne-Stokes în timpul somnului. Am J Respir Crit Care Med, 156, 1549-1555.

Schwab, RJ, Kuna, S. şi Remmers, JE (2005). Anatomia şi fiziologia obstrucţiei căilor aeriene superioare. În MG Kryger, T. Roth, & MC Dement (eds.), Principii şi practica medicinei somnului (ed 4, pp. 984-1000). Philadelphia: WB Saunders.

Chan, J., Sanderson, J., Chan, W., şi colab. (1997). Prevalenţa respiraţiei tulburări de somn în insuficienţa cardiacă diastolică. Cufăr, 111, 1488-1493.

Chenuel, B., Smith, C., Skatrud, J., şi colab. (2006). Creşterea tendinţei de apnee ca răspuns la creşterile acute ale presiunii atriale stângi în timpul somnului la câine. J Appl Physiol, 101, 76-83.

Somers, V. şi Javaheri, S. (2005). Efectele cardiovasculare ale tulburărilor respiratorii legate de somn. În MG Kryger, T. Roth, & MC Dement (Eds.), Principles and practice of sleep medicine (ed 4, pp. 1180-1191). Philadelphia: WB Saunders.

Mc Nicholas, WT şi Javaheri, S. (2007). Mecanismele fiziopatologice ale bolilor cardiovasculare în apneea obstructivă de somn. Sleep Med Clin, 2, 539-547.

Levy, P., Pepin, JL, Tamisier, R., et al. (2007). Prevalenţa şi impactul apneei centrale de somn în insuficienţa cardiacă. Sleep Med Clin, 2, 615-621.

Lavie, L. şi Lavie, P. (2009). Mecanismele moleculare ale bolilor cardiovasculare în SAHS: legătura stresului oxidativ. Eur Respir J, 33, 1467-1484.

Somers, VK, White, DP, Amin, R., şi colab. (2008). Apneea în somn şi boli cardiovasculare. J Am Coll Cardiol, 52, 686-717.

Allen, DG, Morris, PG, Orchard, CH, şi colab. (1985). Un studiu de rezonanţă magnetică nucleară a metabolismului în inima dihorului în timpul hipoxiei şi inhibarea glicolizei. J Physiol, 361, 185-204.

Wyman, RM, Farhi, ER, Bing, OHL şi colab. (1989). Efecte comparative ale hipoxiei şi ischemiei în inima de câine izolată, perfuzată cu sânge: Evaluarea distensibilităţii camerei diastolice a ventriculului stâng şi a grosimii peretelui. Circ Res, 64, 121-128.

Nayler, WG, Yepez, CE şi Poole-Wilson, PA (1978). Efectul medicamentelor p-adrenoceptoare şi antagoniste de Ca2+ asupra creşterii induse de hipoxie a tensiunii de repaus. Cardiovasc Res, 12, 666-674.

Nakamura, Y., Wiegner, AW şi Bing, OHL (1986). Măsurarea relaxării miocardului ventricular de şobolan izolat în timpul hipoxiei şi reoxigenării. Cardiovasc Res, 20, 690.

Kusuoka, H., Weisfeildt, ML, Zweier, JL, et al. (1986). Mecanismul insuficienţei contractile precoce în timpul hipoxiei în inima intactă a dihorului: dovezi pentru modularea forţei maxime activate de Ca2+ de către fosfatul anorganic. Circ Res, 59, 270-282.

Yu, AY, Shimoda, LA, Iyer, NV, şi colab. (1999). Răspunsuri fiziologice afectate la hipoxia cronică la şoareci cu deficit parţial de factorul 1a inductibil de hipoxie. J Clin Invest, 103, 691-696.

Koong, AC, Chen, EY şi Giaccia, AJ (1994). Hipoxia determină activarea factorului nuclear kB prin fosforilarea IxBa pe reziduurile de tirozină. Cancer Res, 54, 1425-1430.

Royds, JA, Dower, SK, Qwarnstrom, EE, şi colab. (1998). Răspunsul celulelor tumorale la hipoxie: rolul p53 şi NFkB. J Clin Pathol Mol Pathol, 51, 55.

Ryan, S., McNicholas, WT şi Taylor, CT (2005). Activarea selectivă a căilor inflamatorii prin hipoxie intermitentă în sindromul de apnee obstructivă în somn. Circulation, 112, 2660-2667.

Adhikary, G., Kline, D., Yuan, G., şi colab. (2001). Reglarea genelor în timpul hipoxiei intermitente: dovezi pentru implicarea speciilor reactive de oxigen. Adv Exp Med Biol, 499, 297-302.

Samarasinghe, DA, Tapner, M. şi Farrell, GC (2000). Rolul stresului oxidativ în leziunile de hipoxie-reoxigenare a celulelor endoteliale sinusoidale hepatice de şobolan de cultură. Hepatologie, 31, 1600-1605.

Prabhakar, NR (2001). Consecinţele fiziologice şi genomice ale hipoxiei intermitente. Revizuire invitată: detectarea oxigenului în timpul hipoxiei intermitente: mecanisme celulare şi moleculare. J Appl Physiol, 90, 1986-1994.

Ichikawa, H., Flores, S., Kvietys, PR, et al. (1997). Mecanismele moleculare ale aderenţei neutrofilelor induse de anoxie/reoxigenare la celulele endoteliale cultivate. Circ Res, 81, 922-931.

Gonzalez, NC şi Wood, JG (2001). Interacţiunile leucocite-endoteliale în hipoxia mediului. Adv Exp Med Biol, 502, 39-60.

Biegelsen, ES, & Loscalzo, J. (1999). Funcţia endotelială şi ateroscleroza. Coron Artery Dis, 10, 241.

Britten, MB, Zeiher, AM şi Schachinger, V. (1999). Importanţa clinică a disfuncţiei vasodilatatoare endoteliale coronariene şi opţiunile terapeutice. J Intern Med, 245, 315-327.

Mombouli, JV şi Vanhoutte, PM (1999). Disfuncţia endotelială: de la fiziologie la terapie. J Mol Cell Cardiol, 31, 61-74.

Faller, DV (1999). Răspunsurile celulelor endoteliale la stresul hipoxic. Clin Exp Pharmacol Physiol, 26, 74-84.

Aoki, M., Nata, T., Morishita, R., et al. (2001). Apoptoza endotelială indusă de stresul oxidativ prin activarea NF-kB. Efectul antiapoptotic al agenţilor antioxidanti asupra celulelor endoteliale. Hipertensiune arterială, 38, 48-55.

Shirakami, G., Nakao, K., Saito, Y., et al. (1991). Hipoxia alveolară pulmonară acută creşte nivelurile de endotelină-1 pulmonară şi plasmatică la şobolanii conştienţi. Life Sci, 48, 969-976.

Young, T., Nieto, J., Javaheri, S. Hipertensiunea sistemică şi pulmonară în apneea obstructivă în somn. În MG, Kryger T, Roth MC, Dement (eds.), Principles and practice of sleep medicine, ed 5, Philadelphia, în presă, WB Saunders.

Nakao, K., Ohgushi, M., Yoshimura, M., et al. (1997). Hiperventilaţia ca test specific pentru diagnosticul spasmului arterei coronare. Am J Cardiol, 80, 545-549.

Javaheri, S. şi Corbett, WS (1998). Asocierea PaCO2 scazuta cu apneea centrala in somn si aritmii ventriculare la pacientii ambulatori cu insuficienta cardiaca stabila. Ann Intern Med, 128, 204-207.

Buda, AJ, Pinsky, MR, Ingels, NB, Jr., et al. (1979). Efectul presiunii intratoracice asupra performanţei ventriculului stâng. N Engl J Med, 301, 453-459.

Fessler, HE, Brower, RG, Wise, RA şi colab. (1988). Mecanism de reducere a postsarcinii VS prin presiunea pleurală pozitivă sistolică şi diastolică. J Appl Physiol, 65, 1244-1250.

Virolainen, J., Ventila, M., Turto, H., et al. (1995). Efectul presiunii intratoracice negative asupra dinamicii şi relaxării presiunii ventriculare stângi. JAppl Physiol, 79, 455-460.

Brinker, JA, Weiss, JL, Lappe, DL, et al. (1980). Deplasarea septului spre stânga în timpul încărcării ventriculare drepte la om. Circulation, 61, 626-632.

Fletcher, EC, Proctor, M., Yu, J., şi colab. (1999). Edemul pulmonar se dezvoltă după apnee obstructivă recurentă. Am J Respir Crit Care Med, 160, 1688-1696.

Van de Borne, P., Oren, R., Abouassaly, C., et al. (1998). Efectul respiraţiei Cheyne-Stokes asupra activităţii nervoase simpatice musculare în insuficienţa cardiacă congestivă severă secundară cardiomiopatiei dilatate ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 81, 432-436.

Shimizu, T., Takahashi, Y., Kogawa, S., şi colab. (1997). Activitatea nervului simpatic muscular în timpul apneei centrale, mixte şi obstructive: există diferenţe? Psihiatrie Clin Neurosci, 51, 397-404.

Naughton, MT, Benard, DC, Liu, PP şi colab. (1995). Efectele CPAP nazală asupra activităţii simpatice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi apnee centrală în somn. Am J Respir Crit Care Med, 152, 473-479.

Somers, VK, Dyken, ME, Clary, MP şi colab. (1995). Mecanisme neuronale simpatice în apneea obstructivă de somn. J Clin Invest, 96, 1897-1904.

Fletcher, EC, Miller, J., Schaaf, JW, şi colab. (1987). Catecolamine urinare înainte şi după traheostomie la pacienţii cu apnee obstructivă în somn şi hipertensiune arterială. Somn, 10, 35-44.

Waravdekar, NV, Sinoway, LI, Zwillich, CW, et al. (1996). Influenţa tratamentului asupra activităţii nervoase simpatice musculare în apneea în somn. Am J Respir Crit Care Med, 153, 1333-1338.

Narkiewicz, K., Kato, M., Phillips, BG, et al. (1999). Presiunea pozitivă continuă nocturnă a căilor respiratorii scade traficul simpatic în timpul zilei în apneea obstructivă de somn. Circulation, 100, 2332-2335.

Pepperell, J., Maskell, NA, Jones, DR, et al. (2003). Un studiu randomizat controlat de ventilaţie adaptivă pentru respiraţia Cheyne-Stokes în insuficienţa cardiacă. Am J Respir Crit Care Med, 168, 1109-1114.

Staniforth, AD, Kinneart, WJM, Hetmanski, DJ şi colab. (1998). Efectul oxigenului asupra calităţii somnului, funcţiei cognitive şi activităţii simpatice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi respiraţie Cheyne-Stokes. Eur Heart J, 19, 922-928.

Fletcher, EC, Lesske, J., Behm, R., et al. (1992). Chemoreceptori carotidieni, tensiune arterială sistemică şi hipoxie episodică cronică care imită apneea în somn. J Appl Physiol, 72, 1978-1984.

Morgan, BJ, Crabtree, DC, Palta, M., et al. (1995). Hipoxia şi hipercapnia combinate evocă activarea simpatică de lungă durată la om. J Appl Physiol, 79, 205-213.

Rose, CE, Jr., Althaus, JA, Kaiser, DL, et al. (1983). Hipoxemie acută şi hipercapnie: creşterea catecolaminelor plasmatice la câinii conştienţi. Am J Physiol, 245 H924-H929.

Hardy, JC, GrayWhisler, KS, şi colab. (1994). Răspunsurile simpatice şi ale tensiunii arteriale la apneea voluntară sunt sporite de hipoxemie. J Appl Physiol, 77, 2360-2365.

Mann, DL, Kent, RL, Parsons, B., şi colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85, 790-804.

Communal, C., Singh, K., Pimental, DR, et al. (1998). Noradrenalina stimulează apoptoza la miocitele ventriculare de şobolan adulţi prin activarea căii p-adrenergice. Circulation, 98, 1329-1334.

He, J., Kryger, MH, Zorick, FJ, et al. (1988). Mortalitatea şi indicele de apnee în apneea obstructivă în somn: experienţa la 385 de pacienţi de sex masculin. Piept, 94, 531-538.

Partinen, M., Jamieson, A., & Guilleminault, C. (1988). Rezultat pe termen lung pentru pacienţii cu sindrom de apnee obstructivă în somn: mortalitate. Piept, 94, 1200-1204.

Partinen, M., & Guilleminault, C. (1990). Somnolenţă diurnă şi morbiditate vasculară la şapte ani de urmărire la pacienţii cu apnee obstructivă în somn. Piept, 97, 27-32.

Peker, Y., Hedner, J., Norum, J., şi colab. (2002). Incidenta crescuta a bolilor cardiovasculare la barbatii de varsta mijlocie cu apnee obstructiva in somn. Am J Respir Crit Care Med, 166, 159-165.

Peker, Y., Hedner, J., Kraiczi, H., şi colab. (2000). Indicele tulburărilor respiratorii: un predictor independent al mortalităţii în boala coronariană. Am J Respir Crit Care Med, 162, 81-86.

Mooe, T., Franklin, KA, Holmstrom, K., et al. (2001). Tulburări de respiraţie în somn şi boala coronariană: prognostic pe termen lung. Am J Respir Crit Care Med, 164, 1910-1913.

Young, T., Finn, L., Peppard, P., et al. (2008). Tulburări de respiraţie în somn şi mortalitate: urmărirea de optsprezece ani a cohortei Wisconsin Sleep Cohort. Sleep, 31, 1071-1078.

Marshall, NS, Wong, KK, Liu, PY şi colab. (2008). Apneea în somn ca factor de risc independent pentru mortalitatea de orice cauză: Studiul de sănătate Busselton. Sleep, 31, 1079-1085.

131a. Bliwise, DL, Bliwise, NG, Partinen, M., et al. (1988). Apneea în somn şi mortalitatea într-o cohortă de vârstă. Am J Public Health, 78, 544-547.

Ancoli-Israel, S., Klauber, MR, Kripke, DF, et al. (1989). Apneea în somn la femeile dintr-un azil de bătrâni. Risc crescut de mortalitate. Piept, 96, 1054-1058.

Mant, A., King, M., Saunders, NA, et al. (1995). Urmărirea de patru ani a mortalităţii şi a tulburărilor respiratorii legate de somn la vârstnicii fără demente. Sleep, 18, 433-438.

Ancoli-Israel, S., Kripke, DF, Klauber, MR, et al. (1996). Morbiditatea, mortalitatea şi respiraţia tulburată de somn la vârstnicii umflaţi în comunitate. Sleep, 19, 277-282.

Lavie, P., Lavie, L., & Herer, P. (2005). Mortalitatea de orice cauză la bărbaţii cu sindrom de apnee în somn; scăderea ratei mortalităţii odată cu vârsta. Eur Respir J, 25, 514.

Marin, JM, Carrizo, SJ, Vicente, E., & Agusti, AG (2005). Rezultate cardiovasculare pe termen lung la bărbaţii cu apnee-hipopnee obstructivă în somn cu sau fără tratament cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii: un studiu observaţional. Lancet, 365, 1046.

YaggiConcato, HK, Kernan, WN, et al. (2005). Apneea obstructivă în somn ca factor de risc pentru accident vascular cerebral şi deces. N Engl J Med, 353, 2034-2041.

Buchner, NJ, Sanner, BM, Borgel, J., şi colab. (2007). Tratamentul continuu cu presiune pozitivă a căilor respiratorii al apneei obstructive de somn uşoare până la moderate reduce riscul cardiovascular. Am J Respir Crit Care Med, 176, 1274-1280.

Gami, AS, Howard, DE, Olson, EJ, et al. (2005). Model zi-noapte de moarte subită în apneea obstructivă de somn. N Engl J Med, 352, 1206-1214.

Punjabi, MN, Caffo, BS, Goodwin, JL şi colab. (2009). Respiraţia şi mortalitatea tulburărilor de somn: un studiu de cohortă prospectiv. PLoS Med, 8, 1-9.

Sahlin, C., Sandberg, O., Gustafson, Y., et al. (2008). Apneea obstructivă în somn este un factor de risc de deces la pacienţii cu AVC. Arch Intern Med, 168, 297-301.

Doherty, LS, Kiely, JL, Swan, V., şi colab. (2005). Efectele pe termen lung ale terapiei cu presiune pozitivă nazală continuă asupra rezultatelor cardiovasculare în sindromul de apnee în somn. Piept, 127, 2076-2084.

Campos-Rodriguez, F., Pena-Gritnan, N., Reyes-Nunez, N., et al. (2005). Mortalitatea la pacienţii cu apnee-hipopnee obstructivă în somn trataţi cu presiune pozitivă a căilor respiratorii. Cufăr, 128, 624-633.

Kasai, T., Narui, K., Dohi, T., et al. (2008). Prognosticul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi apnee obstructivă în somn trataţi cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii. Cufăr, 133, 690-696.

Findley, LJ, Zwillich, CW, Ancoli-Israel, S., şi colab. (1985). Respiraţia Cheyne-Stokes în timpul somnului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă ventriculară stângă. South Med J, 78, 11-15.

Hanly, P., & Zuberi-Khkhar, N. (1996). Creşterea mortalităţii asociate cu respiraţia Cheyne-Stokes la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med, 153, 272-276.

Sin, DD, Logan, AG, Fitzgerald, FS şi colab. (2000). Efectele presiunii pozitive continue asupra căilor respiratorii asupra rezultatelor cardiovasculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu şi fără respiraţie Cheyne-Stokes. Circulation, 102, 61-66.

Leite, JJ, Mansur, AJ, de Freitas, HFG, et al. (2003). Respiraţia periodică în timpul efortului incremental prezice mortalitatea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică evaluaţi pentru transplant cardiac. J Am Coll Cardiol, 41, 2175-2181.

Brack, T., Thuer, I., Clarenbach, CF, et al. (2007). Respiraţia Cheyne-Stokes în timpul zilei la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă congestivă severă este asociată cu o mortalitate crescută. Cufăr, 132, 1463-1471.

Corra, U., Pistono, M., Mezzani, A., et al. (2006). Somn şi respiraţie periodică cu efort. Tiraj, 113, 44-50.

La Rovere, MT, Pinna, GD, Maestri, R., et al. (2007). Relevanţa clinică a tulburărilor respiratorii pe termen scurt în timpul zilei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 9, 949-954.

Arzt, M., Floras, JS, Logan, AG, et al. (2007). Suprimarea apneei centrale de somn prin presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii şi supravieţuirea fără transplant în insuficienţa cardiacă. O analiză post-hoc a studiului Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnee and Heart Failure Trial (CANPAP). Circulation, 115, 3173-3180.

Javaheri, S., Shukla, R., Zeigler, H., şi colab. (2007). Apneea centrală în somn, disfuncţia ventriculară dreaptă şi tensiunea arterială diastolică scăzută sunt predictori ai mortalităţii în insuficienţa cardiacă sistolice. J Am Coll Cardiol, 49, 2028-2034.

Ancoli-Israel, S., DuHamel, ER, Stepnnowsky, C., şi colab. (2003). Relaţia dintre insuficienţa cardiacă congestivă, apneea în somn şi mortalitatea la bărbaţii în vârstă. Cufăr, 124, 1400-1405.

Andreas, S., Hagenah, G., Moller, C., et al. (1996). Respiraţia Cheyne-Stokes şi prognosticul în insuficienţa cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 78, 1260-1264.

Roebuck, T., Solin, P., Kaye, DM, et al. (2004). Creşterea mortalităţii pe termen lung în insuficienţa cardiacă din cauza apneei în somn nu este încă demonstrată. Eur Respir J, 23, 735-740.

Pepperell, JC, Ramdassingh-Dow, S., Crosthwaite, N., et al. (2002). Tensiunea arterială ambulatorie după presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii nazale terapeutice şi subterapeutice pentru apneea obstructivă în somn: un studiu paralel randomizat. Lancet, 359, 204.

Becker, H. şi Javaheri, S. (2007). Hipertensiunea arterială sistemică şi pulmonară în apneea obstructivă de somn. Sleep Med Clin, 2, 549-557.

Hanly, P., Zuberi, N., & Gray, R. (1993). Patogenia respiraţiei Cheyne-Stokes la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Relaţia cu Pco2 arterial. Cufăr, 104, 10791084.

Naughton, M., Bernard, D., Tam, A., et al. (1993). Rolul hiperventilaţiei în patogeneza apneei centrale de somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am Rev Respir Dis, 148, 330-338.

Javaheri, S. (2000). Apnee centrală în somn şi insuficienţă cardiacă. Tiraj, 342, 293.

Blackshear, JL, Kaplan, J., Thompson, RC, et al. (1995). Dispneea nocturnă şi fibrilaţia atrială prezic respiraţiile Cheyne-Stokes la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Arch Intern Med, 155, 1297.

Davis, SW, John, LM, Wedzicha, JA, et al. (1991). Studii peste noapte în insuficienţa cardiacă stângă cronică severă: aritmii şi desaturarea oxigenului. Br Heart J, 65, 77.

Cripps, T., Rocker, G. şi Strading, J. (1992). Hipoxie şi aritmii nocturne la pacienţii cu funcţia ventriculară stângă afectată. Br Heart J, 68, 382.

Garrigue, S., Pepin, JL, Defaye, P., et al. (2007). Prevalenţa ridicată a sindromului de apnee în somn la pacienţii cu stimulare pe termen lung: Studiul polisomnografic european multicentric. Circulaţie, 115, 1703-1709.

Roizenblatt, S., Guilleminault, C., Poyares, D., et al. (2006). Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat al sildenafilului în apneea obstructivă de somn. Arch Intern Med, 166, 1763-1767.

Calle, EE, Thun, MJ, Petrelli, JM, et al. (1999). Indicele de masă corporală şi mortalitatea într-o cohortă prospectivă de adulţi din SUA. N Engl J Med, 341, 1097.

Javaheri, S. (2000). Efectele presiunii pozitive continue asupra căilor respiratorii asupra apneei în somn şi a iritabilităţii ventriculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Tiraj, 101, 392-397.

Kaneko, Y., Floras, JS, Usui, K., et al. (2003). Efectele cardiovasculare ale presiunii pozitive continue a căilor respiratorii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi apnee obstructivă în somn. N Engl J Med, 248, 1233-1241.

Mansfield, DR, Gollogly, C. şi Kaye, DM (2004). Traseul controlat al presiunii pozitive continue a căilor respiratorii în apneea obstructivă în somn şi insuficienţa cardiacă. Am J Respir Crit Care Med, 169, 361-366.

Egea, CJ, Aizpuru, F., Pinto, JA, et al. (2008). Funcţia cardiacă după terapia CPAP 493 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi apnee în somn: un studiu multicentric. Sleep Med, 660-666.

Smith, LA, Vennelle, M., Gardner, RS, şi colab. (2007). Terapia cu presiune pozitivă continuă cu autotitrare a căilor respiratorii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi apnee obstructivă în somn: un studiu randomizat controlat cu placebo. Eur Heart J, 28, 1221-1227.

Javaheri, S. (2007). Tratamentul apneei obstructive şi centrale de somn în insuficienţa cardiacă: opţiuni practice. Eur Respir Rev, 16, 183-188.

Javaheri, S. Insuficienţă cardiacă. În M. G, Kryger, T. Roth & MC Dement (eds.), Principles and 32 practice of sleep medicine, ed 5, Philadelphia, în presă, WB Saunders.

De Backer, W. şi Javaheri, S. (2007). Tratamentul apneei de somn în insuficienţa cardiacă. Sleep Med Clin, 2, 631-638.

Arendt, J., Bojkowsxki, C., Franey, C., şi colab. (1985). Imunotestarea sulfatului de 6-hidroximelatonin în plasma şi urină umană: abolirea ritmului urinar de 24 de ore cu atenolol. J Clin Endocrinol Metab, 60, 1166-1173.

Stoschitzky, K., Sakotnik, A., Lercher, P., şi colab. (1999). Influenţa beta-blocantelor asupra eliberării melatoninei. Eur J Clin Pharmacol, 55, 111-115.

Sinha, AM, Skobel, EC, Breithardt, OA, et al. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă îmbunătăţeşte apneea centrală de somn şi respiraţia Cheyne-Stokes la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 44, 68-71.

Gabor, JY, Newman, DA, Barnard-Roberts, V., et al. (2005). Îmbunătăţirea respiraţiei Cheyne-Stokes în urma terapiei de resincronizare cardiacă. Eur Respir J, 26, 95-100.

Oldenburg, O., Faber, L., Vogt, J., et al. (2007). Influenţa terapiei de resincronizare cardiacă asupra diferitelor tipuri de respiraţie tulburată de somn. Eur J Heart Fail, 9, 820-826.

Kara, T., Novak, M., Nykodym, J., şi colab. (2008). Efectele pe termen scurt ale terapiei de resincronizare cardiacă asupra respiraţiei tulburări de somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolice. Piept, 134, 87-93.

Collop, NA (1993). Ventilaţia Cheyne-Stokes se transformă în apnee obstructivă în somn după transplantul de inimă. Cufăr, 104, 1288-1289.

Klink, ME, Sethi, GK, Copeland, JG, et al. (1993). Apneea obstructivă în somn la pacienţii cu transplant de inimă. Un raport de cinci cazuri. Piept, 104, 1090-1092.

Madden, BP, Shenoy, V., Dalrymple-Hay, M., şi colab. (1997). Absenţa răspunsului bradicardic la apnee şi hipoxie la pacientii cu transplant de inimă cu apnee obstructivă în somn. J Heart Lung Transplant, 16, 394-397.

Javaheri, S., Abraham, W., Brown, C., şi colab. (2004). Prevalenţa apneei obstructive în somn şi mişcările periodice ale membrelor la 45 de subiecţi cu transplant de inimă. Eur Heart J, 25, 260-266.

Pembrey, MS (1908). Observaţii asupra respiraţiei Cheyne-Stokes. J Pathol Bacteriol,

*12, 259-266.*

Hanly, PF, Millar, TW, Steljes, DG şi colab. (1989). Efectul oxigenului asupra respiraţiei şi somnului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Ann Intern Med, 111, 777-782.

Javaheri, S., Ahmed, M., Parker, TJ, et al. (1999). Efectele O2 nazal asupra tulburărilor respiratorii legate de somn la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă stabilă. Sleep, 22, 1101 -1106.

Franklin, KA, Eriksson, P., Sahlin, et al. (1997). Inversarea apneei centrale de somn cu oxigen. Cufăr, 111, 163-169.

Andreas, S., Clemens, C., Sandholzer, H., şi colab. (1996). Îmbunătăţirea capacităţii de efort cu tratamentul respiraţiei Cheyne-Stokes la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 27, 1486-1490.

Staniforth, AD, Kinnear, WJ, Starling, R., et al. (1998). Efectul oxigenului asupra calităţii somnului, funcţiei cognitive şi activităţii simpatice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi respiraţie Cheyne-Stokes. Eur Heart J, 19, 922-928.

Sasayama, S., Izumi, T., Seino, Y., et al. (2006). Efectele oxigenoterapiei nocturne asupra măsurilor de rezultat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi respiraţie Cheyne-Stokes. Circ J, 70, 1-7.

Sasayama, S., Izumi, T., Matsuzaki, M., et al. (2009). Îmbunătăţirea calităţii vieţii cu oxigenoterapie nocturnă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu apnee centrală în somn. Circ J, 73, 1255-1262.

Toyama, T., Seki, R., Kasama, S., şi colab. (2009). Eficacitatea oxigenoterapiei la domiciliu nocturn pentru îmbunătăţirea capacităţii de efort, a funcţiei cardiace şi a activităţii nervoase simpatice cardiace la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi apnee centrală în somn. Circ J, 73, 299-304.

Sasayama, S., Izumi, T., Matsuzaki, M. (2009). Îmbunătăţirea calităţii vieţii cu oxigenoterapie nocturnă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu apnee centrală în somn. Circ J, 73: 1255-1262.

Javaheri, S. (2003). Visul lui Pembrey: a sosit timpul pentru o încercare pe termen lung a oxigenului nazal suplimentar nocturn pentru a trata apneea centrală de somn în insuficienţa cardiacă congestivă. Cufăr, 123, 322-325.

Naughton, MT, Liu, PP, Benard, DC şi colab. (1995). Tratamentul insuficienţei cardiace congestive şi al respiraţiei Cheyne-Stokes în timpul somnului prin presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med, 151, 92-97.

Guilleminault, C., Clerk, A., Labanowski, M., et al. (1993). Insuficienţă cardiacă şi benzodiazepine. Sleep, 16, 524-528.

Buckle, P., Millar, T., & Kryger, M. (1992). Efectele CPAP nazală pe termen scurt asupra respiraţiei Cheyne-Stokes în insuficienţa cardiacă congestivă. Piept, 102, 31-35.

Davies, RJO, Harrington, KJ, Omerod, JM, et al. (1993). Presiunea nazală continuă pozitivă a căilor respiratorii în insuficienţa cardiacă cronică cu tulburări de respiraţie în somn. Am Rev Respir Dis, 147, 630-634.

Keily, JL, Deegan, P., Buckley, A., şi colab. (1998). Eficacitatea terapiei nazale cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii în insuficienţa cardiacă cronică. Importanţa ritmului cardiac subiacent. Thorax, 53, 956-962.

Bradley, T., Logan, A., Kimoff, J., şi colab. (2006). Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii pentru apneea centrală în somn şi insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 353, 2025-2033.

Kohnlein, T., Welte, T., Tan, LB, şi colab. (2002). Ventilaţie asistată pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu respiraţie Cheyne-Stokes. Eur Respir J, 20, 934-941.

Kasai, T., Narui, K., Dohi, T., et al. (2008). Eficacitatea presiunii pozitive a căilor respiratorii bi-nivel nazale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cu respiraţie Cheyne-Stokes şi apnee centrală. Circ J, 72, 1100-1105.

Javaheri, S. (2006). CPAP nu trebuie utilizat pentru apneea centrală de somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Clin Sleep Med, 2, 399-402.

Teschler, H., Dohring, J., Wang, YM, şi colab. (2001). Servoventilaţie cu suport de presiune adaptivă. Am J Respir Crit Care Med, 164, 614-619.

Pepperell, J., Maskell, NA, Jones, DR, et al. (2003). un studiu randomizat controlat de ventilaţie adaptivă pentru respiraţia Cheyne-Stokes în insuficienţa cardiacă. Am J Respir Crit Care Med, 168, 1109-1114.

Philippe, C., Stoica-Herman, M., Drouot, X., et al. (2006). Conformitatea şi eficacitatea servoventilaţiei adaptive faţă de presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii în tratamentul respiraţiei Cheyne-Stokes în insuficienţa cardiacă pe o perioadă de şase luni. Heart, 92, 337-342.

Szollosi, I., O'Driscoll, DM, Dayer, MJ, et al. (2006). Servo-ventilaţie adaptivă şi spaţiu mort: efecte asupra apneei centrale în somn. J Sleep Res, 15, 199-205.

Kasai, T., Narui, K., Dohi, T., et al. (2006). Prima experienţă de utilizare a noului dispozitiv de servoventilaţie adaptiv pentru respiraţia Cheyne-Stokes cu apnee centrală în somn în rândul pacienţilor japonezi cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circ J, 70, 1148-1154.

Fietze, I., Blau, A., Glos, M., et al. (2008). Ventilaţie cu presiune pozitivă pe două niveluri şi servoventilaţie adaptivă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi respiraţie Cheyne-Stokes. Sleep Med, 9, 652-659.

Oldenburg, O., Schmidt, A., Lamp, B., şi colab. (2008). Servoventilaţia adaptivă a îmbunătăţit funcţia cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi respiraţie Cheyne-Stokes. Eur J Heart Fail, 10, 581-586.

Arzt, M., Wensel, R., Montalvan, S., et al. (2008). Efectele suportului dinamic al presiunii pozitive a căilor respiratorii binivel asupra apneei centrale de somn la bărbaţii cu insuficienţă cardiacă. Piept, 134, 61-66.

Randerath, W., Galetke, W., Stieglitz, S., et al. (2008). Servoventilaţia adaptivă la pacienţii cu apnee/hipopnee obstructivă în somn coexistentă şi respiraţie Cheyne-Stokes. Sleep Med, 9, 823-830.

Banno, K., Okamura, K. şi Kryger, M. (2006). Servoventilaţia adaptivă la pacienţii cu respiraţie Cheyne-Stokes idiopatică. J Clin Sleep Med, 2, 181-186.

Javaheri, S., Malik, A., Smith, J., şi colab. (2008). Servoventilaţia de susţinere a presiunii adaptive: un tratament nou pentru apneea în somn asociată cu utilizarea opioidelor. J Clin Sleep Med, 4, 305-310.

White, DP, Zwillich, CW, Pickett, CK şi colab. (1982). Apneea centrală în somn. Arch Intern Med, 142, 1816-1819.

DeBacker, WA, Verbraecken, J., Willeman, M., et al. (1995). Indicele de apnee centrală scade după tratamentul prelungit cu acetazolamidă. Am J Respir Crit Care Med, 151, 87-91.

Javaheri, S. (2006). Acetazolamida îmbunătăţeşte apneea centrală de somn în insuficienţa cardiacă: un studiu prospectiv dublu-orb. Am J Respir Crit Care Med, 173, 234-237.

Dowell, AR, Heyman, A., Sicker, HO şi colab. (1965). Efectul aminofilinei asupra sensibilităţii centrului respirator în respiraţia Cheyne-Stokes şi în emfizemul pulmonar. N Engl J Med, 273, 1447-1453.

Javaheri, S., Parker, TJ, Wexler, L., et al. (1996). Efectul teofilinei asupra respiraţiei tulburări de somn în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 335, 562.

Javaheri, S., Evers, JAM şi Teppama, LJ (1989). Creşterea ventilaţiei cauzată de aminofilină în absenţa modificărilor pH-ului lichidului extracelular medular ventral şi a tensiunii de dioxid de carbon. Torax, 44, 121-125.

Javaheri, S., & Guerra, L. (1990). Funcţia pulmonară, răspunsurile ventilatorii hipoxice şi hipercapnice şi puterea muşchilor respiratori la subiecţii normali care iau teofilină pe cale orală. Thorax, 45, 743-747.

Biberdorf, DJ, Steens, R., Millar, TW, et al. (1993). Benzodiazepine în insuficienţa cardiacă congestivă: efectele temazepamului asupra excitabilităţii şi respiraţiei Cheyne-Stokes. Sleep, 16, 529-538.

Steens, RD, Millar, TW, Xiaoling, S., şi colab. (1994). Efectul 3% CO2 asupra respiraţiei Cheyne-Stokes în insuficienţa cardiacă congestivă. Somn, 17, 61-68.

Andreas, S., Weidel, K., Hagenah, G., şi colab. (1998). Tratamentul respiraţiei Cheyne-Stokes cu oxigen nazal şi dioxid de carbon. Eur Respir J, 12, 414-419.

Khayat, RN, Xie, A., Patel, AK, şi colab. (2003). Efectele cardiorespiratorii ale spaţiului mort adăugat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi apnee centrală în somn. Cufăr, 123, 1551-1560.

Lorenzo-Filho, G., Rankin, F., Bies, I., et al. (1999). Efectele dioxidului de carbon inhalat şi ale oxigenului asupra respiraţiei Cheyne-Stokes la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Respir Crit Care Med, 159, 1490-1498.

Szollosi I, Jones M, Morrel, MJ, et al. (2004). Efectul inhalării de CO2 asupra apneei centrale în somn şi a excitaţiilor din somn. Respiraţie, 71, 493-498.

CAPITOLUL 33

# Insuficienţa cardiacă în ţările în curs de dezvoltare

Gustavo F. Mendez Machado

În tranziţia epidemiologică, nevoile umane de bază de apă, hrană, adăpost şi îngrijire medicală sunt satisfăcute cu o reducere ulterioară a poverii bolilor infecţioase, parazitare, nutriţionale şi perinatale, până la punctul în care speranţa de viaţă creşte peste 50 până la 55 de ani. unul dominat de bolile cronice.2

În prezent, BCV reprezintă aproximativ 25% din toate decesele la nivel mondial; ca o povară pentru sănătate în ţările dezvoltate, reprezintă aproape 50% din toate decesele (vezi şi capitolul 22).3 Epidemia de BCV în ţările dezvoltate a scăzut din 1980: mortalitatea legată de BCV a scăzut cu aproape 50% în Australia, Canada, Franţa, Anglia, Japonia şi Statele

Unite. rezultat al (1) tranziţiei epidemiologice, (2) apariţiei rapide a factorilor tradiţionali de risc cardiovascular (fumatul şi obezitatea), (3) ratelor rapide de îmbătrânire a populaţiei şi (4) procesului de migraţie din zonele rurale.7-8 Aceste informaţii au încurajat mai mulţi cercetători să studieze efectele BCV asupra sănătăţii în aceste ţări.

Într-adevăr, în 1998, 86% dintre anii de viaţă ajustaţi în funcţie de dizabilitate (DALY, care este o combinaţie de ani de viaţă pierduţi prin moarte prematură şi ani trăiţi cu dizabilităţi) legaţi de BCV au avut loc în ţările în curs de dezvoltare, iar doar în 1999, BCV au contribuit la o treime din decesele globale, 78% în ţările cu boli cardiace scăzute şi mijlocii. sunt ameninţări mult mai urgente la adresa sănătăţii globale în ţările în curs de dezvoltare; BCV la persoanele mai tinere (cu vârste cuprinse între 35 şi 64 de ani) reprezintă aproape 40% din toate decesele cauzate de boli de inimă. Aceste analize au încurajat mai multe instituţii şi organizaţii din întreaga lume să stabilească strategii de politică de sănătate pentru a aborda problema BCV în ţările în curs de dezvoltare: evaluarea intervenţiilor cost-eficacitate, evaluarea riscurilor populaţiei, strategii bazate pe populaţie şi controlul tutunului. Accentul se pune întotdeauna pe prevenirea primară.10-12

Din 1990, insuficienţa cardiacă a apărut ca o problemă majoră de sănătate în ţările dezvoltate, impunând o povară crescândă asupra sistemelor lor de îngrijire a sănătăţii.13-15 Această povară este reflectată de o creştere a numărului de spitalizări în aproape toate ţările dezvoltate din Europa şi America de Nord.16 În prezent, insuficienţa cardiacă este principala cauză de internare în spital cu o problemă medicală în Statele Unite. Numai în Statele Unite, aproximativ 5 milioane de pacienţi au insuficienţă cardiacă şi peste 550.000 de pacienţi primesc diagnostice de insuficienţă cardiacă pentru prima dată în fiecare an. Insuficienţa cardiacă este principalul motiv pentru 12 până la 15 milioane de vizite la cabinet şi 6,5 milioane de zile de spitalizare în fiecare an. Numărul de decese cauzate de insuficienţă cardiacă a crescut constant, în ciuda progreselor în tratament, parţial pentru că numărul de pacienţi cu insuficienţă cardiacă a crescut ca urmare a unui tratament mai bun al bolii cardiace ischemice şi al infarctului miocardic. Estimările incidenţei brute a insuficienţei cardiace în populaţia generală din ţările dezvoltate variază de la 1 la 5 cazuri la 1000 pe an, cu o prevalenţă brută variind de la 3 la 20 la 1000.14 Boala coronariană este cea mai frecventă cauză a insuficienţei cardiace, urmată de hipertensiunea arterială, care coexistă frecvent cu boala coronariană18.

Cele mai multe dintre datele publicate despre caracteristicile populaţiei ale insuficienţei cardiace se bazează pe munca în populaţiile albe din ţările dezvoltate, dar unele date sunt disponibile din ţările în curs de dezvoltare. Este posibil ca insuficienţa cardiacă să aibă un efect mai mare asupra sistemelor de sănătate din acele ţări, având în vedere

**496 dimpotrivă, unde până la 50% din cazuri au raportat semne histologice manifeste de miocardită, nu s-au găsit dovezi serologice de infecţie anterioară sau recentă cu coxsackievirus B sau alte infecţii virale.23 În general, se pare că în populaţia africană, principala combinaţie de factori genetici şi de mediu este prezentă pentru a produce dezvoltarea CH 33 a fibrodomiopatiei dilatate şi a cardiomiopatiei dilatate.**

În 1966, Parry,23a din Addis Abeba, Etiopia, a descris principalele cauze ale insuficienţei cardiace la tinerii africani pe baza simptomelor clinice şi a studiilor de autopsie. El a declarat că cele mai frecvente două cauze ale insuficienţei cardiace la tinerii adulţi africani au fost „cardiomiopatia africană" (cardiomiopatie dilatată) sau stenoza mitrală rezultată din bolile de inimă reumatismale. Alte cauze ale cardiomiopatiei au fost descrise în diferite regiuni geografice din Africa: de exemplu, fibroza endomiocardică ventriculară stângă a fost frecventă în Uganda (în special într-un grup etnic ruandez-burund), Zair, Ghana şi Coasta de Vest a Africii, dar mai puţin frecventă în Kenya şi Tanzania. Au fost menţionate şi anevrismul ventriculului stâng, dar nu au fost precizate frecvenţe exacte.

Într-o serie de spitale de 315 pacienţi internaţi la Spitalul Katsina din partea de nord a Nigeriei cu diagnostic de insuficienţă cardiacă, 7% din totalul internărilor au fost medicale şi pediatrice.26 Cauza a fost determinată prin evaluare clinică şi fără ecocardiografie sau angiografie coronariană. La aproape jumătate dintre pacienţi, diagnosticul a fost cardiomiopatie, cu model congestiv în 60% din cazuri. Cardiomiopatia peripartum a fost diagnosticul principal la femei, care a reprezentat 29% din toate cazurile de insuficienţă cardiacă la femei şi 16% din toate cazurile la toate pacienţii. Toate cazurile au avut loc la femei Hausa care locuiau în partea de nord a Nigeriei. În schimb, în partea de sud a Nigeriei, insuficienţa cardiacă rezultată din cardiomiopatia peripartum a fost rară (2% din cazuri); hipertensiunea arterială a reprezentat 35% din cazuri, iar fibroza endomiocardică, 17% din cazuri.

Recent, Stewart şi asociaţii şi-au publicat concluziile în Heart of Soweto Study27, în care toţi cei 1960 de pacienţi internaţi la Spitalul Chris Hani Baragwanath din localitatea Soweto cu diagnosticul de insuficienţă cardiacă au fost supuşi ecocardiografiei diagnostice. Cauza probabilă a fost stabilită de doi cardiologi independenţi. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă aveau o vârstă medie de 55 de ani şi erau predominant femei (57%) şi africani de culoare (88%). Cele mai frecvente diagnostice au fost insuficienţa cardiacă hipertensivă (33%), cardiomiopatia dilatativă idiopatică (28%) şi insuficienţa cardiacă dreaptă (27%); cardiomiopatia ischemică a fost diagnosticată mult mai rar (12%). Într-un alt studiu de la Spitalul Uniben din Benin City, insuficienţa cardiacă hipertensivă a fost, de asemenea, cauza principală la 55 de pacienţi internaţi cu diagnosticul de insuficienţă cardiacă.28

În zonele în curs de dezvoltare ale lumii, se estimează că febra reumatică acută şi boala reumatică a inimii afectează aproape 20 de milioane de oameni şi sunt principalele cauze de deces cardiovascular în primele cinci decenii de viaţă. Kenya. Insuficienţa cardiacă congestivă a reprezentat 3% din toate internările medicale. Principala cauză a insuficienţei cardiace a fost boala cardiacă reumatică (32%); aceasta, cardiomiopatia dilatată (25%) şi cardiopatia hipertensivă (17%) au constituit majoritatea cauzelor de internare pentru insuficienţă cardiacă. Incidenţa bolilor de inimă reumatismale este cunoscută a fi foarte mare în Africa; estimările variază de la mai puţin de 1 până la mai mult de 15 la 1000 pe an, reprezentând 30% din toate internările în spitale pentru BCV în Africa.20,30

În 2008, Kengne şi asociaţii31 au stabilit că, chiar şi în Africa sub-sahariană, insuficienţa cardiacă reprezintă mai mult de 30% din totalul internărilor în spitale în unităţile cardiace

specializate şi că, în această populaţie, aproximativ 11% din toţi pacienţii cu insuficienţă cardiacă aveau diabet de tip 2. Ca urmare a creşterii prevalenţei diabetului, această boală a apărut ca o afecţiune sau o cauză comorbidă majoră.

AMERICA CENTRALA SI DE SUD

Din 1970, ţările din America Centrală şi de Sud au suferit schimbări profunde în profilurile demografice, socioculturale şi epidemiologice. Prin urmare, este probabil ca decesele secundare bolilor netransmisibile să depăşească pentru prima dată decesele cauzate de bolile transmisibile. Schimbarea a fost rapidă: proporţia de decese anuale din cauza bolilor cardiovasculare a crescut de la 20% la 27% din 1980.32 CVD este acum principala cauză de deces în 31 din cele 35 de ţări din America Centrală şi de Sud care raportează statistici privind mortalitatea.32

Registrul naţional al insuficienţei cardiace din Chile33 a raportat 372 de pacienţi internaţi cu diagnostic de insuficienţă cardiacă în 14 spitale din toată ţara. Vârsta medie a fost de 69 de ani, iar 59% erau bărbaţi. Cauzele majore au fost hipertensiunea (35%), cardiopatia ischemică (32%), boala valvulară (15%) şi cardiomiopatia dilatativă idiopatică (7%). Antecedentele medicale ale pacienţilor au inclus hipertensiune arterială (69%), diabet zaharat de tip 2 (35%), infarct miocardic (22%) şi fibrilaţie atrială (28%). Fracţia de ejecţie a fost mai mică de 40% la 69% dintre pacienţi. Starea medie în spital a fost de 11 zile, iar rata mortalităţii în spital a fost de 5%. În analiza pacienţilor internaţi în spital cu diagnosticul de insuficienţă cardiacă, acelaşi registru a raportat că fracţia de ejecţie conservată a fost definită ca depăşind 50%. La aceşti pacienţi, vârsta medie a fost de 66 de ani, iar 73% erau femei. Principalele afecţiuni comorbide au fost hipertensiunea arterială (76%) şi fibrilaţia atrială (62%). Principala limitare a acestui registru este că nu a furnizat informaţii despre procedura utilizată pentru identificarea principalelor cauze, iar durata spitalizării a variat foarte mult, fără nici un raport de mortalitate prin insuficienţă cardiacă.

În Argentina, în 1999, Amarilla şi asociaţii34 au raportat un sondaj pe 751 de pacienţi internaţi cu diagnostic de insuficienţă cardiacă în 31 de spitale din întreaga ţară. Principalele cauze au fost cardiopatia ischemică (30%), hipertensiunea arterială (21%), boala valvulară (17%), cardiomiopatia dilatativă (14%) şi boala Chagas (3%). În 2004, Macin şi colegii35 au raportat analiza a 192 de pacienţi internaţi la Institutul de Cardiologie din Corrientes, Argentina, cu diagnosticul de insuficienţă cardiacă. Dintre aceşti pacienţi, 73% erau bărbaţi, iar vârsta medie a fost de 65 de ani. Principalele cauze au fost cardiopatia ischemică (45%), hipertensiunea arterială (26%) şi boala cardiacă valvulară (10%). Rata mortalităţii pe 10 luni a fost de 39%.

În Mexic, autorul şi colegii au publicat eficacitatea unei clinici de insuficienţă cardiacă în îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu insuficienţă cardiacă într-un spital terţiar din Veracruz, Mexic.36 Principalele cauze au fost cardiopatia ischemică (47%) şi cardiomiopatia dilatativă idiopatică (44%). Cauza a fost evaluată de doi cardiologi, iar la toţi pacienţii s-a efectuat angiografia coronariană. Rata mortalităţii la 6 luni a fost de 12% (interval de încredere 95%, 2% până la 22%).

În Brazilia, în 2002, au existat 372.604 internari în spital, cu o rată a mortalităţii de 7%, ceea ce a reprezentat 3% din totalul internărilor în spital. Dintre aceşti pacienţi, 56% erau bărbaţi, iar vârsta medie a fost de 60 de ani. Cauzele principale au fost boala cardiacă ischemică (29%), hipertensiunea arterială (21%), boala valvulară cardiacă (15%) şi cardiomiopatia asociată bolii Chagas (15%). Rata mortalităţii în spital a fost de 10%. În 2006, Braga şi colegii39 au raportat despre o serie de 356 de pacienţi trimişi pentru managementul insuficienţei cardiace la Clinica Universităţii Federale din Bahia,

**FIGURA 33-1 Distribuţia bolii Chagas în America Centrală şi de Sud. (Modificat din Acquatella H: boala Chagas. În Abelmann WH, Braunwald E, editori. Atlas of heart disease. Cardiomyopathies, myocarditis, and pericardial disease, Philadelphia, 1995, Current Medicine, pp 8.1-8.18; şi Liu PP, Schultheiss HP. editori boala cardiacă a lui Braunwald, Philadelphia, 2008, Elsevier, pp 1779.)**

Brazilia. Dintre aceşti pacienţi, 53% erau bărbaţi, iar vârsta medie a fost de 54 de ani. Cauzele principale au fost cardiomiopatia asociată bolii Chagas (48%), hipertensiunea arterială (19%), cardiomiopatia dilatativă idiopatică (11%), cardiomiopatia ischemică (9%) şi boala valvulară (3%). În studiile anterioare din Brazilia, 40 de investigatori au raportat cauze precum boala cardiacă ischemică (33%), cardiomiopatia dilatativă (26%), boala valvulară a inimii (22%) şi cardiomiopatia legată de boala Chagas (6%). Toţi aceşti investigatori au recunoscut o prevalenţă ridicată a bolii Chagas în sensul că este o cauză endemică a cardiomiopatiei dilatative în această parte a lumii, cu variaţii geografice în aceeaşi ţară (Figura 33-1).

Boala Chagas41 este cauzată de un flagelat unicelular (Trypanosoma cruzi) care este transmis de artropode. Boala apare mai ales în America Latină, iar problemele cardiace care rezultă sunt cauza principală a morbidităţii şi mortalităţii (Figura 33-2). Conform estimărilor, prevalenţa infestării cu T. cruzi la imigranţii din America Latină este de 16 la 1000 în Australia, 9 la 1000 în Canada, 25 la 1000 în Spania şi 8 până la 50 la 1000 în Statele Unite. Transmiterea bolii Chagas nu se mai limitează la Americi, deoarece poate fi transmisă prin transfuzii de sânge şi transplant de organe. Rata mortalităţii este mai mare în rândul pacienţilor cu cardiomiopatie legată de boala Chagas decât în rândul pacienţilor cu alte tipuri de cardiomiopatie; cele mai frecvente cauze de deces sunt aritmiile fatale, insuficienţa cardiacă progresivă şi embolia cerebrală. Au fost raportate cazuri de boală Chagas din toată America Latină (Argentina până în Mexic).42-43

ASIA

Din 2000, BCV a devenit principala cauză de deces în multe ţări asiatice, cum ar fi China44, India45, Singapore46 şi Turcia47.

Hung şi coautorii48 au descris un studiu retrospectiv din 1997, cu o perioadă de urmărire de 1 an, despre epidemiologia insuficienţei cardiace din 11 spitale ale Autorităţii Spitalelor din Hong Kong. Au fost identificaţi toţi pacienţii internaţi cu diagnostic primar de insuficienţă cardiacă. Dintre cazurile de insuficienţă cardiacă, 4589 (74%) au fost noi şi 1614 (26%) au fost cazuri vechi. Dintre pacienţi, 56% erau femei, iar vârsta medie a fost de 77 de ani. Acesta este primul studiu din Asia în care au fost raportate incidenţa şi prevalenţa insuficienţei cardiace. Incidenţa insuficienţei cardiace a fost de 0,7 la 1000 de locuitori. Incidentele au fost de 20 la 1000 de femei si 14 la 1000 de barbati cu varsta peste 85 de ani; prevalenţa în rândul pacienţilor cu vârsta peste 85 de ani a fost de 30 la 1000 de femei şi de 20 la 1000 de bărbaţi, iar rata mortalităţii la 1 an a fost de 32%. Principala limitare a acestui studiu a fost că nu a furnizat informaţii despre cauză sau dacă insuficienţa cardiacă a fost sistolice sau diastolică.

Într-un studiu timpuriu (1999) de la Spitalul Prince of Wales, Hong Kong, Yip şi asociaţii49 au arătat că principalele cauze ale insuficienţei cardiace au fost hipertensiunea (50%), boala coronariană (35%), cardiomiopatia dilatativă (10%), diabetul de tip 2 (30%) şi boala cardiacă reumatică (12%); la mulţi pacienţi, mai mult de un factor a fost implicat. Dintre pacienţii cu boală coronariană, 69% aveau hipertensiune arterială, iar dintre pacienţii hipertensivi, 48% aveau boală coronariană.

Joshi şi colegii50 au publicat o analiză a 125 de pacienţi consecutivi internaţi la Colegiul Medical Guvernamental din Nagpur, India, cu diagnosticul clinic de insuficienţă cardiacă. Cauzele principale au fost boala cardiacă reumatică (52%) şi ischemia sau cardiopatia hipertensivă sau ambele (27%). O statistică similară ar putea fi găsită în ţările vecine; de exemplu, în Pakistan, situaţia actuală în ceea ce priveşte febra reumatică şi bolile reumatismale de inimă era aproape aceeaşi ca în India.51

În Singapore46, insuficienţa cardiacă congestivă a reprezentat 4,5% din totalul internărilor în spital şi 2,5% din mortalitatea totală la populaţia cu vârsta de 65 de ani şi peste. Un total de 15.774 de internari in spital au fost identificate intre 1991 si 1998; decesele cardiovasculare au avut loc la 5,6%. Deşi analiza cauzei nu a fost efectuată în toate cazurile, se pare că, ca urmare a supravieţuirii tot mai mari a pacienţilor cu infarct miocardic, cardiopatia ischemică ar putea fi principala cauză a insuficienţei cardiace în această ţară.

Datorită situaţiei lor geografice unice, Israelul şi Turcia au prezentat modele specifice de insuficienţă cardiacă. În 2003,52 National Heart Failure Survey din Israel a raportat 4102 pacienţi consecutivi internaţi în cele 25 de spitale publice din întreaga ţară. Dintre aceşti pacienţi, 57% erau bărbaţi, iar vârsta medie a fost de 73 de ani. Cele mai frecvente comorbidităţi au fost boala coronariană (82%), hipertensiunea arterială (75%), diabetul de tip 2 (50%) şi fibrilaţia atrială (33%). Mortalitatea în spital şi la 30 de zile au fost de 5%, respectiv 8%. La un an, rata mortalităţii era de 28%. În Turcia47, un sondaj efectuat în 16 spitale academice a inclus 661 de cazuri consecutive de pacienţi internaţi cu diagnosticul de insuficienţă cardiacă. Dintre aceşti pacienţi, 63% erau bărbaţi, iar vârsta medie a fost de 61 de ani. Boala cardiacă ischemică a fost cauza principală, urmată de hipertensiune arterială şi cardiopatie reumatică.

## CONCLUZII ŞI DIRECŢII VITORIALE

Insuficienţa cardiacă a impus o povară mare asupra sistemelor de sănătate din ţările dezvoltate din 1980. Devine din ce în ce mai evident că aceeaşi povară se va reproduce şi în ţările în curs de dezvoltare, ca urmare a tranziţiei lor epidemiologice. După cum se arată în Figura 33-3, cauzele insuficienţei cardiace în ţările în curs de dezvoltare variază în funcţie de continent. Din păcate, există o lipsă de informaţii despre modul în care modelele epidemiologice ale insuficienţei cardiace se schimbă în astfel de ţări. În plus, nu există o populaţie adecvată epidemiologică

au fost efectuate studii pentru a clarifica modelele în schimbare. Astfel de studii sunt importante din mai mult decât doar din punct de vedere academic; ar fi de valoare pentru factorii de decizie în domeniul sănătăţii. Până în prezent, datele publicate provin în principal din serii din spitale şi din registrele naţionale care sunt supuse prejudiciului de selecţie (care poate fi substanţială). Confirmarea obiectivă a diagnosticului clinic de insuficienţă cardiacă lipseşte adesea; utilizarea ecocardiografiei şi a angiografiei coronariene se limitează la rapoarte care datează doar din 2000 din ţări relativ bogate. Determinarea cauzei este o altă limitare în astfel de studii şi este, de asemenea, deschisă criticii, iar orice concluzie trebuie temperată cu un grad considerabil de prudenţă. Tabelul 33-1 rezumă datele disponibile cu privire la importanţa relativă a diferitelor cauze ale insuficienţei cardiace. Sunt necesare urgent studii pe populaţie efectuate în mod corespunzător în aceste ţări pentru a stabili dimensiunea reală a problemei şi importanţa relativă a diferitelor cauze. Strategiile preventive şi de sănătate publică trebuie să se bazeze pe informaţiile specifice obţinute din astfel de studii.

În ceea ce priveşte direcţiile viitoare, în ţările în curs de dezvoltare trebuie efectuate studii adecvate bazate pe populaţie asupra tiparelor epidemiologice ale insuficienţei cardiace pentru a înţelege efectele insuficienţei cardiace în acele populaţii, cu accent deosebit pe incidenţa, prevalenţa şi determinanţii etiologici. Comunitatea medicală şi populaţia generală trebuie să recunoască informaţiile publice despre principalii factori de risc pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace; scopul principal este de a aborda viitoarea creştere a insuficienţei cardiace în aceste ţări. În cele din urmă, ţările dezvoltate ar trebui să colaboreze cu expertiza şi resursele lor economice pentru a obţine informaţii adecvate despre tiparele epidemiologice ale insuficienţei cardiace în economiile în curs de dezvoltare. Astfel de informaţii vor fi utile pentru stabilirea strategiilor preventive şi de sănătate publică pentru a diminua efectele insuficienţei cardiace în acele ţări.

## ETIOLOGII ALE INSUFICIENŢEI CARDIACĂ ÎN ŢĂRILE ÎN DEZVOLTARE

**FIGURA 33-3 Cauzele insuficienţei cardiace în ţările în curs de dezvoltare.**

**fu**

**E"**

**5'**

**_o**

**5'**

**CZQ**

**noc**

**TABEL 33—1 I Importanţa relativă a diferitelor cauze ale insuficienţei cardiace în literatura publicată**

Cauza (%)

Vă rugăm să consultaţi textul pentru interpretarea datelor.

DCM, cardiomiopatie dilatată; DZ, diabet zaharat; EMF, fibroză endomiocardică; HT, hipertensiune arterială; IHD, cardiopatie ischemică; PPCM, cardiomiopatie peripartum; NR, neraportat; RHD, boală cardiacă reumatică; VHD, boala cardiacă valvulară.

Omram, AR (1971). Tranziția epidemiologică: o teorie a epidemiologiei schimbării populației. Milbank Memorial Fund Q, 49, 509-538.

Pearson, TA (1999). Bolile cardiovasculare în ţările în curs de dezvoltare: mituri, realităţi şi oportunităţi. Cardiovasc Drugs Ther, 13, 95-104.

Lopez, AD (1993). Evaluarea poverii mortalităţii cauzate de boli cardiovasculare. World Health Stat Q, 46, 91-96.

Reddy, KS şi Yusuf, S. (1998). Epidemie emergentă de boli cardiovasculare în ţările în curs de dezvoltare. Circulation, 97, 596-601.

Howson, CP, Reddy, KS, Ryan, TJ şi colab. (1998). Controlul bolilor cardiovasculare în ţările în curs de dezvoltare. Cercetare, dezvoltare şi consolidare instituţională (ed. 1). Washington, DC: National Academy Press.

Unal, B., Critchley, JA şi Capewell, S. (2004). Explicarea scăderii mortalităţii prin boli coronariene în Anglia şi Ţara Galilor între 1981 şi 2000. Circulation, 109, 1101-1107.

Beaglehole, R. (1992). Bolile cardiovasculare în ţările în curs de dezvoltare. BMJ, 305, 1170-1171.

Miranda, JJ, Kinra, S., Casas, JP, et al. (2008). Bolile netransmisibile în ţările cu venituri mici şi medii: context, determinanţi şi politica de sănătate. Trop Med Int Health, 13, 1225-1234.

Boutayeb, A., & Boutayeb, S. (2005). Povara bolilor netransmisibile în ţările în curs de dezvoltare. Int J Equity Health, 4, 2.

Leeder, S., Raymond, S., Greenberg, H., şi colab. (2004). O cursă contra cronometru. Provocarea bolilor cardiovasculare în economiile în curs de dezvoltare (ed. 1). New York: Administratori ai Universităţii Columbia.

Gaziano, TA (2007). Reducerea poverii tot mai mari a bolilor cardiovasculare în ţările în curs de dezvoltare. Health Aff (Millwood), 26, 13-24.

Gaziano, TA, Opie, LH şi Weinstein, MC (2006). Prevenirea bolilor cardiovasculare cu un regim multidrog în lumea în curs de dezvoltare: o analiză cost-eficacitate. Lancet, 368, 679-686.

McMurray, JJV, McDonagh, TA, Morrison, CE, et al. (1993). Tendinţe în spitalizarea pentru insuficienţă cardiacă în Scoţia 1980-1990. Eur Heart J, 14, 1158-1162.

Cowie, MR, Mosterd, A., Wood, DA, et al. (1997). Epidemiologia insuficienţei cardiace. Eur Heart J, 18, 208-225.

Stewart, S., MacIntyre, K., MacLeod, MMC, et al. (2001). Tendinţe în spitalizarea pentru insuficienţă cardiacă în Scoţia 1990-1996. O epidemie care a atins apogeul?. Eur Heart J, 22, 209-217.

McMurray, JJV, & Stewart, S. (2000). Epidemiologia, etiologia şi prognosticul insuficienţei cardiace. Heart, 83, 596-602.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). Actualizare ghid ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţiei Americane de Inimă Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile 2001 pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Medicină a Pieptului de către Societatea Internaţională de Transplantare a Inimii şi L.G. Societatea de ritm. Tiraj, 112, 154-235.

Cowie, MR (1999). Referinţe adnotate în epidemiologie. Eur J Heart Fail, 1, 101-107.

Mendez, GF şi Cowie, MR (2001). Caracteristicile epidemiologice ale insuficienţei cardiace în ţările în curs de dezvoltare: o revizuire a literaturii. Int J Cardiol, 80, 213-219.

Muna, WFT (1993). Tulburări cardiovasculare în Africa. World Health Stat Q, 46, 125-133.

Oyoo, GO şi Ogola, EN (1999). Aspecte clinice şi socio-demografice ale pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă de la Spitalul Naţional Kenyatta, Nairobi. East Afr Med J, 76, 23-27.

Mayosi, BM, & Somers, K. (2007). Cardiomiopatia în Africa: ereditate versus mediu. Cardiovasc J Afr, 18, 175-179.

Sliwa, K., Damasceno, A., & Mayosi, BM (2005). Epidemiologia și etiologia cardiomiopatiei în Africa. Circulation, 112, 3577-3583.

23a. Parry, EHO (1996). Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la tinerii adulți africani. BMJ, 1966; 2:1119-1122.

Hutt, MSR (1983). Aspecte epidemiologice ale fibrozei endomiocardice. Postgrad Med J, 59, 142-144.

Davies, JNP și Coles, RM (1960). Câteva considerații privind bolile obscure care afectează endocardul mural. Am Heart J, 59, 600-631.

Antony, KK (1980). Model de insuficiență cardiacă în nordul Savanei Nigeria. Trop Geogr Med, 32, 118-125.

Stewart, S., Wilkinson, D., Hansen, C., și colab. (2008). Predominanța insuficienței cardiace în cohorta de studiu Heart of Soweto. Provocări emergente pentru comunitățile urbane africane. Circulation, 118, 2360-2367.

Obasohan, AO și Ajuyah, CO (1996). Cât de frecventă este insuficiența cardiacă datorată numai hipertensiunii arteriale sistemice la nigerienii spitalizați? J Hum Hypertens, 10, 801-804.

Gerber, MA, Baltimore, RS, Eaton, CB, et al. (2009). Prevenirea febrei reumatice și diagnosticul și tratamentul faringitei acute streptococice: o declarație științifică a Comitetului pentru febră reumatică, endocardită și boala Kawasaki al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Bolile Cardiovasculare la Tineri, Consiliul Interdisciplinar pentru Genomică Funcțională și Biologie Translațională și Consiliul de Cercetare a Academiei Interdisciplinare și Translaționale a Calității. Pediatrie. Circulation, 119, 1541-1551.

Organizația Mondială a Sănătății. (2000). Raportul privind sănătatea mondială 2000 – sisteme de sănătate: îmbunătățirea performanței. Geneva, Elveția: Organizația Mondială a Sănătății.

Kengne, AP, Dzudie, A. și Sobngwi, E. (2008). Insuficiența cardiacă în Africa sub-sahariană: o revizuire a literaturii cu accent pe persoanele cu diabet. Vasc Health Risk Manag, 4, 123-130.

Nicholls, ES, Peruga, AP și Restrepo, HE (1993). Mortalitatea bolilor cardiovasculare în America. World Health Stat Q, 46, 134-150.

Castro, P., Vukasovic, JL, Garces, SE, et al. (2004). Insuficiență cardiacă în spitalele chiliane: rezultatele Registrului național al insuficienței cardiace, ICARO. Rev Med Chile, 132, 655-662.

Amarilla, GA, Carballido, R., Tacchi, CD, et al. (1999). Sondajul naţional al insuficienţei cardiace cronice în Argentina. Variabile legate de rata mortalităţii în spital (rezultate preliminare CONAREC VI). Rev Argent Cardiol, 67, 53-62.

Macin, SM, Perna, ER, Canella, JPC şi colab. (2004). Diferenţele de profil clinic şi de rezultat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată şi disfuncţie sistolice sau funcţie sistolice păstrată. Rev Esp Cardiol, 57, 45-52.

Mendez, GF, Betancourt, L., & Galicia-Mora, G. (2007). Impactul clinicii de insuficienţă cardiacă în îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu insuficienţă cardiacă din Mexic. Int J Cardiol, 115, 242-243.

Albanesi-Filho, FM (2005). Care este scenariul actual pentru insuficienţa cardiacă în Brazilia?. Arq Bras Cardiol, 85, 155-156.

Mangini, S., Sierra Silveira, F., Pereira Silva, C., et al. (2008). Insuficienţă cardiacă decompensată în secţia de urgenţă a unui spital de cardiologie. Arq Bras Cardiol, 90, 400-406.

Braga, JC, Reis, F., Aras, R., et al. (2006). Aspecte clinice şi terapeutice ale insuficienţei cardiace datorate bolii Chagas. Arq Bras Cardiol, 86, 297-302.

Pereira, AC, Cuce, MR, Wajngarten, M., et al. (1998). Insuficienţă cardiacă într-un mare spital terţiar din Sao Paulo. Arq Bras Cardiol, 71, 15-20.

Blum, JA, Zellweger, M., Burri, C., şi colab. (2008). Implicarea cardiacă în tripanosomiaza africană şi americană. Lancet Infect Dis, 8, 631-641.

Marin-Nieto, JA, Cunha-Neto, E., Maciel, BC, et al. (2007). Patogenia bolii cardiace cronice Chagas. Circulaţie, 115, 1109-1123.

Sierra-Johnson, J., Olivera-Mar, A., Monteon-Padilla, VM, et al. (2005). Perspectivă epidemiologică şi clinică a bolii cardiace cronice Chagas în Mexic. Rev Saude Publica, 39, 754-760.

Chonghua, Y., Zhaosu, W., & Yingkai, W. (1993). Modelul în schimbare al bolilor cardiovasculare în China. World Health Stat Q, 46, 113-118.

Reddy, KS (1993). Boli cardiovasculare în India. World Health Stat Q, 46, 101-107.

Ng, TP, & Niti, M. (2003). Tendinţe şi diferenţe etnice în admiterea în spital şi mortalitatea pentru insuficienţa cardiacă congestivă la vârstnici din Singapore, 1991 până în 1998. Heart, 89, 865-870.

Ergin, A., Eryol, NK, Unal, S., şi colab. (2004). Profilul epidemiologic şi farmacologic al insuficienţei cardiace congestive la spitalele academice din Turcia. Anadolu Kardiyol Derg, 4, 32-38.

Hung, YT, Cheung, NT, Ip, S., şi colab. (2000). Epidemiologia insuficienţei cardiace în Hong Kong, 1997. Hong Kong Med J, 6, 159-162.

Yip, GWK, Ho, PPY, Woo, KS şi colab. (1999). Comparaţia frecvenţelor insuficienţei cardiace sistolice şi diastolice ventriculare stângi la chinezii care locuiesc în Hong Kong. Am J Cardiol, 84, 563-567.

Joshi, PP, Mohanan, CJ, Sengupta, SP şi colab. (1999). Factorii care determină insuficienţa cardiacă congestivă — rolul nerespectării pacientului. J Assoc Physicians India, 47, 294-295.

Kaplan, EL (2004). Boala de inimă reumatică în Pakistanul rural. Heart, 90, 361-362.

Garty, M., Shotan, A., Gottlieb, S., et al. (2007). Managementul, rezultatul timpuriu şi de un an la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă: un studiu naţional privind insuficienţa cardiacă în Israel - HFSIS 2003. Isr Med Assoc J, 9, 227-233.

CAPITOLUL 34

# Prognosticul insuficienţei cardiace

James B. Young

Într-o clinică de insuficienţă cardiacă, un răspuns la întrebarea principală „Ce te aduce să ne vezi astăzi?" este adesea „Doctorul meu mi-a spus că mai am doar 6 luni de trăit şi că trebuie să fac un transplant de inimă." Majoritatea pacienţilor vin cu familia, cei dragi sau prietenii şi tovarăşii îngrijoraţi. Toţi sunt anxioşi şi speriaţi, uneori până la punctul de a fi îngroziţi. Acest tip de întâlnire nu este doar relegat în clinica de insuficienţă cardiacă, desigur, iar provocarea de a determina prognosticul la orice pacient este extraordinară şi o responsabilitate gravă. Modul în care un clinician determină probabilitatea de a primi un diagnostic iniţial de insuficienţă cardiacă congestivă în comitatul Olmsted, Minnesota, în lOOl.0,10 În acel an, dintr-o populaţie de 106.470 de cetăţeni, 216 au demonstrat „insuficienţă cardiacă congestivă de nou debut". Printre pacienţii cu insuficienţă cardiacă nou diagnosticată, rata de supravieţuire la 5 ani a fost de 35%. Dintre pacienţii la care era cunoscută fracţia de ejecţie, 43% aveau funcţia sistolica păstrată; în această cohortă specială, rata de supravieţuire nu a fost diferită de cea dintre pacienţii cu funcţie sistolica ventriculară stângă deprimată. Analize ulterioare ale incidenţei insuficienţei cardiace congestive şi al prognosticului la pacienţii care au primit diagnostice în 1081, în comparaţie cu cei care au primit diagnostice un deceniu mai târziu, au sugerat că ratele de supravieţuire ale ambelor grupuri de pacienţi au fost similare. Levy şi colegii11 de la Framingham Heart Study au demonstrat că, din aproximativ 1060, incidenţa insuficienţei cardiace pare să scadă în rândul femeilor, dar nu şi în rândul bărbaţilor; cu toate acestea, supravieţuirea

după debutul sindromului sa îmbunătăţit uşor, dar este încă relativ săracă în rândul femeilor. Rata mortalităţii la 5 ani pentru insuficienţa cardiacă congestivă nou diagnosticată în cohorta Framingham a fost de 70% în rândul bărbaţilor care au primit diagnostice între 1050 şi 1060 şi aproape 60% în rândul bărbaţilor care au primit diagnostice între 1000 şi 1000. Prognosticul insuficienţei cardiace poate fi, de fapt, sumbru.

Conform rezultatelor studiilor clinice mai recente ale pacienţilor internaţi pentru toate formele de insuficienţă cardiacă decompensată, rata mortalităţii în spitale este de aproximativ 4%, rata mortalităţii la 00 de zile după externare este aproape de 0% şi aproximativ 30% dintre pacienţi necesită reinterne în 00 de zile. infarct miocardic acut, clasa I Killip fără insuficienţă cardiacă sau disfuncţie ventriculară stângă. Dintre astfel de pacienţi, rata actuală a mortalităţii este de aproximativ 3%.14

O altă analiză contemporană a rezultatelor a fost Heart Failure—A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION), în care, timp de aproximativ 30 de luni, cercetătorii au monitorizat aproape 2500 de pacienţi cu o vârstă medie de 50 de ani,

care au avut o fracţie mediană de ejecţie a ventriculului stâng de 25% şi dintre care o treime au prezentat simptome de clasa funcţională III sau IV a Asociaţiei Inimii New York (NYHA); 56% au fost internaţi sau au murit din cauza unor probleme cardiovasculare.14-15 În mod colectiv, aceste observaţii subliniază variabilitatea ridicată a

**CASETA 34—1 Determinarea prognosticului unui pacient cu insuficienţă cardiacă: întrebări importante de pus**

Pacientul chiar are insuficienta cardiaca?

Care este cauza sindromului de insuficienţă cardiacă?

Ce evenimente au precipitat prezentarea sau deteriorarea clinică?

Ce comorbidităţi sunt prezente?

Care sunt caracteristicile pompei cardiace şi ale performanţei circulatorii (inclusiv pulmonare)?

Cât de compensat, decompensat sau aglomerat este pacientul?

Ce strategii terapeutice acute şi cronice există?

Ce schimbări în strategiile terapeutice pot fi făcute pentru a modifica în mod benefic prognosticul?prognosticul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă atunci când sunt analizate diferite populaţii.

Variabilele clinice din Caseta 34-2 care sunt legate de rezultatul la pacienţii cu insuficienţă cardiacă au fost verificate, cel puţin, în analiză univariantă; multe dintre ele sunt

semnificative în mod independent atunci când sunt folosite tehnici de analiză multifactorială. Cu toate acestea, este dificil de determinat care variabilă de prognostic este cea mai importantă în prezicerea rezultatului unui pacient individual, fie în studiile clinice, fie în timpul managementului de zi cu zi. Aceasta a fost o dilemă persistentă de zeci de ani și este deosebit de problematică atunci când cercetătorii încearcă să elaboreze studii clinice în care ratele evenimentelor determină puterea statistică și calculele de mărime.16

Cowburn și colegii de muncă17 și Lee și Packer18 au rezumat publicații evaluate de colegi ale studiilor care conțin mai mult de 200 de subiecți cu insuficiență cardiacă cronică, de obicei congestivă, în care a fost raportată o analiză multivariată a factorilor de prognostic. Raportul original a fost ulterior extins cu mai multe observații incluse.2,3 Variabilele enumerate în Caseta 34-2 ar putea fi clasificate în funcție de importanța și puterea de a prezice rezultatele în cohortele de pacienți cu insuficiență cardiacă. În general, variabilele de cel mai înalt rang asociate cu rezultatul clinic advers au inclus hiponatremia,18-19.

**CASETA 34—2 Variabile clinice relevante pentru prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă**

**Demografie**

Vârstă

Gen

Rasă

**Cauza insuficienței cardiace**

Consumul de alcool

amiloidoza

Antraciclina

Boala coronariană

Factori genetici Hemacromatoza

Cardiomiopatie dilatată idiopatică Miocardită

Boala cardiacă valvulară

Hipertrofia ventriculară

**Condiţii comorbide**

Anemie

Boala pulmonară cronică

Diabet zaharat

Anomalii hepatice Hipertiroidism sau hipotiroidism Obezitate/caşexie (masă corporală) Hipertensiune pulmonară

Insuficienţă renală

Apneea în somn

**Simptome**

Angina pectorală

Depresie

Sindroame de dispnee

Stări edematoase

clasa NYHA

Sincopă

**Hemodinamica**

Indexul cardiac

Exerciţiul PuAP

Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng PCWP

PuAP

PuAP-PCWP

Fracţia de ejecţie a ventriculului drept

**Constatări în testele de efort**

Pragul anaerob

Răspunsul tensiunii arteriale Dezvoltarea aritmiilor

Răspunsul ritmului cardiac (inclusiv recuperarea) Răspunsul electrocardiografic ischemic Panta de absorbţie a O2

Vo2 de vârf/maxim

Timp de mers pe jos de şase minute

Ve/Vco2

**Constatări metabolice**

Acidoză sau alcaloză

Azotemie

Disfuncţie hepatică

Nivelul seric de sodiu

**Rezultate radiografice toracice**

Congestionare

Raportul cardiac-torac

**Constatări electrocardiografice**

Variabilitatea ritmului cardiac

Lăţimea intervalului QRS

intervalul QT

Ritm

Undă T alternantă

Voltaj

**Citokine**

Raport proinflamator/antiinflamator Rata de sedimentare

TNF-a; IL-1, IL-6, IL-10

**Hormonii**

Aldosteron

Peptida B-natriuretică

Epinefrină

Noradrenalina

**Rezultatele biopsiei endomiocardice**

Gradul de dezordine celulară

Gradul de fibroză Procese infiltrative Inflamaţie

prezenţa bolii coronariene20-22, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng sever deprimată23 şi niveluri crescute de neuro-hormoni, cum ar fi epinefrina, norepinefrina, renina plasmatică şi peptidele natriuretice.24-25 Clasificare funcţională NYHA,26 ventricul stâng end-sistolic volum,29, fibrilaţie stângă-28 volum persistent,29, fibrilaţie stângă-28 dimensiunea internă ventriculară28, consumul maxim de oxigen la testarea pe bandă de alergare la exerciţiu metabolic,29,30 presiunea capilară pulmonară,29 disfuncţie hepatică,31 dovezi ale anomaliilor de umplere diastolică la ecocardiografia Doppler, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, vârstă şi radiografie toracică cardiotoracică toracică au fost, de asemenea, frecvente, dar raportul cardiotoracic al pieptului a marcat în mod constant, dar şi proporţiile adverse ale inimii au fost prezente în mod independent. eşecul.2,3,18 Numărul de variabile asociate cu un rezultat slab este ameţitor. În general, pacienţii care au cea mai mare perturbare a sistemului cardiac şi circulator au avut cele mai slabe rezultate. Acest lucru nu este surprinzător. Destul de consistent a fost faptul că pacienţii cu boală coronariană păreau să aibă un prognostic mai rău; o altă tendinţă, deşi nu la fel de consistentă, a fost aceea că pacienţii cu disfuncţie ventriculară sistolica stângă au avut rezultate adverse mai des decât pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, dar cu fracţiune de ejecţie normală. Genul este o problemă controversată în ceea ce priveşte prognosticul; unele rapoarte au sugerat că femeile au rezultate mai proaste, în timp ce altele au indicat că a fi bărbat este predictiv pentru o morbiditate mai mare.32,33

Observaţia că puţine variabile sunt în mod constant predictive pentru rezultatul advers este tulburătoare, iar acest lucru face conversaţiile clinicienilor cu pacienţii mai dificile. Într-adevăr, clinicienii trebuie să realizeze că insuficienţa cardiacă este un sindrom extraordinar de complicat şi eterogen. Caseta 34-3 rezumă variabilitatea care există în identificarea parametrilor specifici care sunt în mod constant predictori ai evenimentelor morbide. Puterea oricărei analize multivariabile bazate pe populaţie de a identifica factori depinde de dimensiunea eşantionului: cohortele clinice mai mari cu reprezentare diversă sunt mai susceptibile de a dezvălui factori predictivi ai rezultatelor adverse. Eterogenitatea observaţiilor rezultă şi din faptul că datele demografice (vârsta, sexul, rasa şi cauza insuficienţei cardiace) sunt foarte variabile. De exemplu, atunci când încearcă să identifice

factorii de prognostic advers în cadrul insuficienţei cardiace cu boală coronariană, cercetătorii nu trebuie să contamineze populaţia cu indivizi care nu au acest diagnostic. Cu toate acestea, acest lucru se întâmplă în multe studii clinice. O variabilă de prognostic adversă pentru un individ cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică este destul de diferită de cea pentru pacienţii cu hipertensiune arterială şi insuficienţă cardiacă cauzată în primul rând de disfuncţia diastolică.12

Stadiile variate de prezentare a insuficienţei cardiace afectează probabil şi capacitatea de a identifica rezultatele adverse. De exemplu, o persoană care se prezintă cu insuficienţă cardiacă de debut şi netratată probabil are un prognostic advers

**CASETA 34—3 Dificultăţi în identificarea factorilor de prognostic specifici în studiile, registrele şi populaţiile privind insuficienţa cardiacă**

Dimensiuni mici ale cohortei

Eterogenitatea populaţiei studiate

Criterii restrânse de introducere (bias de constatare)

Achiziţie selectivă de date

Durată variabilă a urmăririi

Măsurători cu variabilitate mare

Variabile care sunt adesea interconectate şi concurează în modelul matematic

Tehnici greşite din punct de vedere matematic şi statistic

variabile care sunt diferite de cele la un pacient stabil care 503 nu are congestie şi a luat un p-blocant şi un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) de mulţi I ani.12,13 Prezenţa unui defibrilator sau a unui dispozitiv de resincronizare cardiacă poate avea un efect şi mai extraordinar şi îmbunătăţi rezultatele atunci când sunt utilizate conform ghidurilor specifice populaţiei. în rapoarte. De exemplu, unele studii s-au bazat pe caracterizarea hemodinamică iniţială a pacienţilor, care apare de obicei într-un moment în care stările congestive sunt cele mai grave; presiunea capilarului pulmonar poate fi mai mult sau mai puţin importantă la internarea în spital decât la externare. În mod similar, determinarea toleranţei la efort şi, în special, măsurarea consumului maxim de oxigen sunt complicate de această problemă. Mulţi pacienţi îşi pot îmbunătăţi capacitatea de efort şi hemodinamica cu terapii agresive. Momentul în care se face măsurarea în cursul bolii ar trebui, prin urmare, să fie critic, dar sunt disponibile puţine informaţii despre efectul prognostic al modificării observaţiilor în timp şi în timpul urmăririi pe termen scurt şi lung.4 În plus, o creştere a consumului de oxigen miocardic la efort maxim după tratament înseamnă că un pacient are un prognostic mai bun? Ar trebui cercetătorii să determine în schimb cât de bolnav este pacientul la cel mai bun grad?

Deosebit de controversat, şi remarcat în Caseta 34-3, este faptul că, pentru variabilele studiate în studii clinice mari, există o prejudecată mare de constatare în populaţia de studiu; în multe studii de insuficienţă cardiacă, cohortele nu reprezintă pacienţi din clinicile comunitare.1,9,10 Unele studii, de exemplu, s-au concentrat exclusiv pe veterani de sex masculin, care, în cea mai mare parte, sunt mai tineri decât cohortele identificate în cadrul comunităţii şi pot reprezenta un grup socioeconomic complet diferit.34 Includerea selectivă a informaţiilor clinice creează, de asemenea, dificultăţi. Numai atunci când se măsoară hemodinamica sau capacitatea de efort, de exemplu, aceste variabile sunt incluse în orice analiză multivariabilă şi au şansa de a demonstra valoarea predictivă. Multe variabile sunt interdependente şi, prin urmare, din punct de vedere matematic, concurează în modelele de prognostic, astfel încât una sau mai multe variabile sunt eliminate ca un predictor independent al rezultatului. Consumul maxim de oxigen şi timpul de exerciţiu pe banda de alergare sau hemodinamica exerciţiului sunt exemple ale acestei probleme. Inteligenţa clinicienilor şi priceperea tehnicienilor determină calitatea anumitor proceduri de testare, în special ecocardiografia, ventriculografia cu radionuclizi, măsurarea hemodinamică şi determinarea maximului absorbţiei miocardice de oxigen. Variabilele identificate în studiile clinice efectuate compulsiv pentru a determina prognosticul ar putea să nu aibă aceeaşi putere atunci când sunt studiate într-o manieră rudimentară în timpul practicii clinice. Introducerea terapiilor în timpul urmăririi pacientului poate fi variabilă şi ar putea explica, de asemenea, de ce testele de prognostic diferite dau rezultate semnificative la un pacient, dar nu la altul. Dacă criteriile de intrare pentru un studiu sunt înguste, părtinirea verificării poate limita puterea oricărei observaţii specifice. De exemplu, insuficienţa cardiacă congestivă este definită ca un sindrom clinic la pacienţii cu fracţie de ejecţie atât normală, cât şi scăzută. Această măsură este de obicei un predictor independent al mortalităţii. Cu toate acestea, dacă cohorta include numai pacienţi cu fracţii de ejecţie mai mici de 20% şi există o abatere standard îngustă pentru această măsură în cohortă, fracţia de ejecţie, per se, nu este de obicei identificată ca un factor de prognostic advers.16

## VARIABILELE PROGNOSTICE

### Variabile demografice

Rasa, sexul şi vârsta sunt adesea implicate ca variabile importante în determinarea prognosticului unui pacient în cadrul insuficienţei cardiace. Baza de date Framingham a sugerat că 504 de pacienţi de sex feminin au un prognostic mai bun decât pacienţii de sex masculin şi că femeile ar putea avea o fracţie de ejecţie mai mare decât omologii de sex masculin cu simptome comparabile, dar ultima sugestie este o chestiune de controversă (vezi capitolul 22). două studii clinice SOLVD cu privire la rezultatele legate de gen. Studiile clinice SOLVD au exclus pacienţii cu o fracţie de ejecţie mai mare de 35% din programele de „tratament" şi „prevenire", iar rezultatele au sugerat că femeile au avut de fapt rezultate mai proaste decât bărbaţii. De asemenea, important este faptul că, atunci când insuficienţa cardiacă se datorează bolii coronariene, s-a observat o mică diferenţă de rezultate atunci când bărbaţii au fost comparaţi cu femeile. Poate că rezultatele sunt afectate mai negativ de cauza insuficienţei cardiace şi de alţi factori decât de sexul pacientului.

Controverse au apărut şi în ceea ce priveşte efectul rasei asupra rezultatului insuficienţei cardiace. S-a observat că afro-americanii au un prognostic mai rău decât americanii albi. Totuşi, diferenţele dintre cauzele insuficienţei cardiace ar putea explica din nou unele dintre aceste observaţii, la fel ca şi statutul socioeconomic şi accesul la asistenţă medicală. Conform registrului SOLVD, boala coronariană a fost o cauză a sindromului de insuficienţă cardiacă la 73% dintre americanii albi, dar doar la 30% dintre participanţii afro-americani.37 În schimb, hipertensiunea a fost o cauză principală a insuficienţei cardiace cronice la 32% dintre afro-americani din registrul SOLVD, dar la doar 4% dintre pacienţii albi. Ca şi în cazul sexului în registrul SOLVD, ratele mortalităţii legate de cardiovasculare şi ratele totale ale mortalităţii nu au fost diferite atunci când au fost comparate cohortele afro-americane şi albe, dar cohorta afro-americană era mai tânără şi avea o proporţie mai mare de femei decât cohorta albă.

Unul dintre cei mai consecvenţi şi mai puternici predictori ai rezultatului advers în insuficienţa cardiacă este vârsta.38'39 Acest lucru pare intuitiv. După cum a fost demonstrat în mod repetat, incidenţa şi prevalenţa insuficienţei cardiace cronice cresc odată cu vârsta. Atunci când studiile exclud pacienţii cu vârsta mai mare de 75 de ani, vârsta poate să nu fie un predictor independent al mortalităţii, aşa cum a fost cazul în Vasodilator and Heart Failure Trial (V-HeFT).40 În cohorta mai în vârstă de pacienţi cu V-HeFT, totuşi, riscul de deces sau de readmisie la spital pentru agravarea insuficienţei cardiace congestive pe o perioadă de 12 luni s-a apropiat de 550%.

Cauzele insuficienţei cardiace

Pacienţii la care boala coronariană este cauza insuficienţei cardiace cronice se descurcă, în general, mai rău decât pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă.20-22 Au fost remarcate câteva excepţii. În studiul de tratament SOLVD, o diferenţă de prognostic nu a putut fi demonstrată atunci când au fost comparaţi pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi neischemică.41 Cu toate acestea, mulţi pacienţi care nu au intrat în studiul SOLVD cu diagnosticul de boală cardiacă ischemică au suferit ulterior infarct miocardic; prin urmare, doar pentru că boala coronariană nu este diagnosticată la debutul procesului nu indică faptul că anatomia coronariană este normală.

Boala cardiacă valvulară are implicaţii unice în ceea ce priveşte prognosticul odată ce insuficienţa cardiacă este diagnosticată (vezi capitolul 29).42 De exemplu, într-o cohortă de pacienţi supuşi intervenţiilor coronariene percutanate pentru obstrucţii aterosclerotice, prezenţa insuficienţei mitrale reziduale a fost legată de o rată mai mare a mortalităţii pe termen lung. Acest lucru a fost deosebit de pronunţat atunci când fracţia de ejecţie a ventriculului stâng a fost mai mică de 40%; în rândul pacienţilor cu insuficienţă mitrală de gradul 3 sau 4+, rata de supravieţuire la 30 de luni a fost mai mică de 50%.43 Când a fost prezentă stenoză aortică semnificativă şi dacă valva nu a fost reparată sau înlocuită, durata de supravieţuire a fost de doar 1 sau 2 ani.44 În trecut, a existat reticenţă de a opera pacienţii cu stenoză aortică prezentă a aortei stângi. riscul unui rezultat chirurgical advers. La pacienţii cu stenoză mitrală substanţială, simptomele insuficienţei cardiace congestive apar frecvent în ciuda păstrării funcţiei sistolice ventriculare stângi. În regurgitarea aortică,

intervenţia mai precoce şi mai agresivă cu medicamente vasodilatatoare pare să modifice evoluţia clinică.

În ciuda faptului că infecţiile virale cauzează probabil un număr semnificativ de cardiomiopatii „idiopatice", este dificil să se demonstreze miocardita limfocitară la biopsia endomiocardică (vezi capitolul 31).45-47 Cu toate acestea, nu s-a observat nicio diferenţă de supravieţuire între pacienţii la care miocardita a fost diagnosticată după criteriile Dallas şi pacienţii cu biopsie dimiocardică endomiocardică. dar fără această constatare a biopsiei.45 Rapoartele anecdotice sugerează că pacienţii cu miocardită limfocitară acută, fulminantă, au rate mai mari de mortalitate. De asemenea, miocardita cu celule gigantice, o dificultate de origine necunoscută, pare a fi deosebit de problematică, cu rate extrem de ridicate ale mortalităţii acute.47 În serii de autopsie ale pacienţilor care au murit cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), miocardita limfocitară a fost observată frecvent. La pacienţii cu miocardită, aproximativ jumătate au avut simptome de insuficienţă cardiacă înainte de moarte. Cu toate acestea, biopsia endomiocardică nu este indicată în mod obişnuit pentru a determina prognosticul la majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.5-7

Deşi ipoteza este contestată, cardiomiopatia peripartum (vezi capitolul 24) s-a considerat a fi un tip de miocardită autoimună sau inflamatorie şi are mai multe subseturi de prognostic. Mulţi pacienţi cu cardiomiopatie peripartum se îmbunătăţesc în decurs de câteva luni de la diagnostic, iar biopsiile la aceşti pacienţi produc de obicei rezultate negative (ţesutul miocardic nu demonstrează infiltraţie limfocitară).48

Pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică (vezi capitolul 25) au fost în mod istoric afectaţi în special de moarte subită cardiacă. Pacienţii cu tahicardie ventriculară nesusţinută au un risc mai mare de evenimente letale în acest cadru. La pacienţii cu antecedente familiale de combinaţie de cardiomiopatie hipertrofică şi moarte subită cardiacă, gradul de hipertrofie ventriculară stângă pare important în ceea ce priveşte prezicerea rezultatului advers în acest sindrom.49

S-a sugerat că cardiomiopatia alcoolică este un predictor puternic al mortalităţii în unele cazuri (vezi capitolul 24). Poate exista o predispoziţie genetică la dezvoltarea cardiomiopatiei cu consumul intens de alcool, iar femeile, care dezvoltă rareori ciroză hepatică, par mai puţin susceptibile decât bărbaţii.50 Interesant este că s-a observat că diferite grade de consum de alcool au o relaţie cu disfuncţia ventriculară stângă. La unii oameni, chiar şi un nivel modest de consum de alcool provoacă dificultăţi. Aritmiile asociate cu consumul de etanol (în special fibrilaţia atrială) pot înrăutăţi şi prognosticul.

Cardiomiopatia cauzată de chimioterapie pentru malignitate este cel mai adesea legată de administrarea antraciclinei (vezi capitolul 58).51 Cardiomiopatia asociată antraciclinei este legată de dozare şi, în funcţie de agresivitatea tratamentului pentru cancer, poate apărea la 5% până la 20% dintre pacienţii care primesc aceşti agenţi. Persoanele care dezvoltă cardiomiopatie acută legată de antracicline au de obicei evoluţii foarte maligne, cu răspunsuri slabe la terapiile medicale generale pentru insuficienţa cardiacă. Această

manifestare poate duce la deces în câteva luni. Insuficienţa cardiacă uşoară până la moderată după expunerea la antracicline este mai eterogenă în ceea ce priveşte prognosticul. În aceste cazuri, este mai dificil de prezis rezultate adverse, iar cursul bolii poate fi legat la fel de mult de prezenţa unor factori de risc suplimentari pentru cardiomiopatie, cum ar fi radioterapia concomitentă, disfuncţia cardiacă preexistentă din hipertensiune arterială sau boala coronariană şi anomaliile valvulare. Toate lucrurile luate în considerare, pacienţii cu cardiomiopatie legată de antraciclină par să aibă rate de supravieţuire mai slabe decât pacienţii trataţi comparativ cu cardiomiopatie dilatată idiopatică.

Procesele infiltrative care cauzează cardiomiopatie în insuficienţa cardiacă, cum ar fi amiloidoza şi hemacromatoza, pot fi diagnosticate prin biopsie endomiocardică. Printre pacienţii cu aceste afecţiuni, rata de supravieţuire actuarială este slabă; răspunsul la terapiile standard este în general nesatisfăcător. Printre pacienţii la care aceste diagnostice sunt puse într-un cadru de insuficienţă cardiacă congestivă sinceră, este rar să trăiască peste 2 ani.52

Unele forme de cardiomiopatie dilatată idiopatică par să aibă un prognostic mai rău atunci când toţi ceilalţi factori sunt consideraţi egali. Cardiomiopatia dilatativă familială, de exemplu, pare să fie asociată cu risc crescut de mortalitate în comparaţie cu formele de cardiomiopatie dilatată idiopatică care apar sporadic. Motivele acestui fapt sunt necunoscute.53

Condiţii comorbide care afectează rezultatul insuficienţei cardiace

Condiţiile comorbide care afectează rezultatele insuficienţei cardiace includ hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipertensiunea pulmonară şi insuficienţa renală. Deşi hipertensiunea arterială creşte semnificativ riscul de a dezvolta insuficienţă cardiacă, doar dovezi minime sugerează că hipertensiunea arterială este un predictor independent de risc de rezultat odată ce este prezentă insuficienţa cardiacă. De fapt, pacienţii cu tensiune arterială scăzută par să aibă rezultate şi prognostic mai proaste.23 Hipertensiunea arterială este cu siguranţă legată de deteriorarea simptomatică a insuficienţei cardiace congestive acut decompensate şi determină multe vizite la secţiile de urgenţă şi multe internari în spitale.54 Diabetul este un alt factor de risc proeminent pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace şi, interesant, este o combinaţie de risc mai puternică decât la bărbaţi şi la femei5. problematic; riscul de a dezvolta insuficienţă cardiacă este quintuplat. Hipertensiunea pulmonară, fie că este secundară disfuncţiei ventriculare stângi sau altor probleme vasculare pulmonare primare, afectează supravieţuirea provocând disfuncţie ventriculară dreptă cu insuficienţă şi declanşând aritmii maligne.56 Atenţia sa concentrat asupra apneei de somn în insuficienţa cardiacă, deoarece desaturarea nocturnă asociată cu respiraţiile periodice promovează hipertensiunea pulmonară, insuficienţa cardiacă crescută şi creşterea insuficienţei cardiace ventriculare drepte şi agravarea funcţionării neuromoniale. niveluri.57

Insuficienţa renală poate rezulta din debitul cardiac scăzut şi administrarea de medicamente, precum şi din bolile de bază, cum ar fi diabetul şi hipertensiunea arterială. Disfuncţia renală poate fi, prin urmare, asociată cu rezultate mai proaste la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.58 Disfuncţia hepatică se poate prezenta din cauza agravării congestiei pasive a ficatului. Uneori, această dificultate poate fi suficient de severă pentru a provoca ciroză hepatică, de unde şi termenul de ciroză cardiacă.31

Bolile care scurtează deja speranţa de viaţă, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică sau malignitatea metastatică, sunt asociate cu insuficienţa cardiacă, asociate cu rate crescute de mortalitate. Cu toate acestea, cele mai multe studii clinice şi registre ale pacienţilor cu insuficienţă cardiacă au exclus persoanele cu boli pulmonare semnificative sau alte boli cronice şi, prin urmare, efectul precis al acestor boli asupra disfuncţiei ventriculare şi a complicaţiilor acesteia este în mare măsură necunoscut.

Manifestare clinică (vezi capitolul 35)

Stările congestive severe din sindromul de insuficienţă cardiacă au fost predictori consecvenţi ai rezultatelor adverse în majoritatea studiilor clinice. Chiar şi atunci când sunt utilizate evaluări extrem de brute ale severităţii simptomatice (cum ar fi clasificarea funcţională NYHA), ratele mortalităţii par mai mari la pacienţii mai simptomatici. Scorul de calitate a vieţii, clasificarea activităţilor zilnice şi contoarele de mişcare au oferit toate un anumit grad

a informaţiilor de prognostic. Pacienţii la care sunt diagnosticate depresie sau 505 tulburări de modificare a dispoziţiei prezintă un risc crescut de deces şi decompensare. Prezenţa edemului periferic sau pulmonar I este asociată cu rezultate mai proaste. Durata mai lungă a simptomelor este predictivă pentru o mortalitate ridicată şi o probabilitate mai mică ca fracţia de ejecţie deprimată să se îmbunătăţească. Sincopa, indiferent dacă este asociată cu o aritmie sau cu CH 34 nu, prezintă rezultate adverse, la fel ca angina pectorală sau infarctul miocardic recent.

După cum sa menţionat, deşi această problemă este în discuţie, relaţia dintre simptomele congestive şi disfuncţia sistolice şi diastolică poate fi importantă în ceea ce priveşte prezicerea evenimentelor morbide. Insuficienţa cardiacă congestivă la persoanele care au fracţiune de ejecţie normală şi aproape normală este observată mai frecvent. Insuficienţa cardiacă decompensată bruscă cu simptome acute cauzate de disfuncţie predominant diastolică poate fi observată în cadrul infarctului miocardic acut sau al hipertensiunii arteriale severe.

Prognosticul la pacienţii cu disfuncţie diastolică în principal a ventriculului stâng şi stare congestivă poate fi diferit faţă de pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. Când clinicienii încearcă să determine rezultatele la pacienţii cu disfuncţie diastolică şi insuficienţă cardiacă congestivă, este mai important să se determine cauza disfuncţiei diastolice. Procesele infiltrative, cum ar fi amiloidoza şi hemacromatoza, produc rezultate

mult mai rele. Când disfuncţia diastolică complică disfuncţia sistolică, şansele de supravieţuire pot fi, de asemenea, mai slabe.

Performanţă ventriculară şi hemodinamică

Funcţia ventriculară stângă sistolică a fost în mod repetat unul dintre cei mai puternici predictori independenţi ai morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care intră în studiile clinice (vezi capitolul 13). În general, o fracţie de ejecţie mai mică de 25% este predictivă a rezultatelor adverse majore în comparaţie cu fracţiunile de ejecţie mai mari de 35%. Cu toate acestea, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng trebuie utilizată singură numai cu prudenţă pentru a determina prognosticul. Multe alte variabile joacă un rol. Un individ necongestionat, activ, mezomorf, cu tensiunea arterială bine controlată şi o fracţiune de ejecţie de 20% se poate descurca destul de bine timp de mulţi ani prin administrarea de p-blocante şi inhibitori ai ECA sau vasodilatatoare. Cu toate acestea, majoritatea practicienilor se bazează pe fracţia de ejecţie a ventriculului stâng, printr-o metodă sau alta, pentru a diferenţia între disfuncţia sistolica şi diastolică şi pentru a-şi face o idee despre severitatea bolii şi probabilitatea unui rezultat advers. Unele informaţii sugerează că o scădere în serie a fracţiei de ejecţie este asociată cu un risc crescut de mortalitate, dar ghidurile nu recomandă măsurarea regulată a fracţiei de ejecţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Cel mai important este ca medicii să nu folosească fracţia de ejecţie exclusiv pentru a determina prognosticul pacientului.

Fracţia de ejecţie a ventriculului drept este mult mai dificil de determinat cu precizie decât este fracţia de ejecţie a ventriculului stâng. Cu toate acestea, fracţia de ejecţie a ventriculului drept de peste 35% în repaus sau în timpul efortului a fost asociată cu o supravieţuire mai mare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decât consumul de oxigen la efort maxim într-un studiu.59

Hemodinamica a fost utilizată pentru evaluarea severităţii insuficienţei cardiace atunci când se ia în considerare transplantul de inimă.60 Deosebit de importantă este prezenţa gradului de congestie, manifestându-se prin presiuni mari atriale drepte şi hipertensiune pulmonară; Hipertensiunea pulmonară „ireversibilă" este predictivă pentru rezultatul advers în general şi după transplantul cardiac. Cu toate acestea, hemodinamica de repaus s-a dovedit a nu corespunde direct cu simptomele, constatările fizice sau cu capacitatea de exerciţiu în general. Prin urmare, evaluarea riscului prin profilul hemodinamic de repaus a dat rezultate dezamăgitoare. Acest lucru pare valabil mai ales atunci când pacienţii sunt internaţi în spital cu insuficienţă cardiacă decompensată.61

506 Trimiterea de rutină a unui pacient pentru măsurarea hemodinamică a inimii pe partea dreaptă nu a îmbunătăţit rezultatele într-un studiu clinic multicentric de amploare. Când au fost utilizate măsurători hemodinamice, totuşi,

Indicele CH 34 diac mai mic de 2 L/min/m2 şi rezistenţa pulmonară mai mare de 2,5 unităţi de lemn au fost predictive pentru rate de mortalitate substanţial mai mari. măsurarea probabil reflectă gradul de perturbare neurohormonală şi intensitatea terapiei diuretice.

Sodiul seric scăzut este asociat cu rate ridicate de morbiditate. Nivelul crescut de acid uric este probabil un rezultat al anomaliilor de perfuzie renală şi, de asemenea, este asociat cu rezultate adverse. Nivelurile enzimelor hepatice pot fi crescute ca urmare a congestiei hepatice. Hipotiroidismul şi hipertiroidismul coexistă frecvent cu insuficienţa cardiacă, pot agrava simptomele şi pot afecta supravieţuirea.

Teste de efort (vezi şi capitolul 57)

Starea funcţională şi rezerva cardiacă a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică pot fi caracterizate în mod obiectiv prin determinarea toleranţei la efort.29-30 Deosebit de importantă este măsurarea precisă a consumului maxim de oxigen. Acesta a devenit probabil cel mai important test pentru a determina dacă pacienţii ambulatori sunt suficient de bolnavi pentru a fi listaţi pentru transplant cardiac. 77%, în comparaţie cu 21% când absorbţia maximă de oxigen este în intervalul de la 10 la 18 ml/kg/min. Mancini si colegii sai au folosit aceasta constatare speciala pentru a determina momentul optim pentru transplantul cardiac; ei au sugerat că pacienţii cu un consum maxim de oxigen sub 14 ml/kg/min aveau cel mai probabil să beneficieze de transplantul cardiac, iar acest număr a devenit un ghid important pentru programele de transplant.29-30

Consumul maxim de oxigen poate fi, totuşi, afectat de vârstă, sex, masa musculară, condiţionarea aerobă şi terapia medicamentoasă. Astfel, unii indivizi cu absorbţia maximă de oxigen mai mică de 14 ml/kg/min se descurcă bine în ciuda prezenţei unei disfuncţii ventriculare stângi semnificative. Unii autori au folosit procentul de absorbţie maximă predictivă de oxigen mai degrabă decât valoarea absolută pentru a stratifica riscul. În analiza multivariată, 50% sau 55% din absorbţia maximă de oxigen estimată (atunci când raportul de schimb respirator este mai mare de 1,10) a fost, în general, selectat ca cel mai semnificativ predictor al morţii cardiace.60 Trebuie făcute ajustări dacă pacientul ia un |3-blocant.62.

Au fost făcute încercări de a spori puterea de predicţie a absorbţiei maxime de oxigen în timpul efortului prin cuplarea acestei măsuri cu alte date, cum ar fi hemodinamica centrală, prezenţa sau absenţa alternanţilor undei T, recuperarea anormală a frecvenţei cardiace şi raportul dintre ventilaţie şi absorbţia ventilaţiei de dioxid de carbon (Ve/Vco2). Descoperirile suplimentare care pot ajuta la clasificarea pacienţilor în categorii mai grave de insuficienţă cardiacă includ ritmul cardiac de efort maxim, tensiunea arterială sistolica, ventilaţia pe minut şi pragul anaerob. Aceste observaţii au jucat un rol în crearea unor formule sau algoritmi de predicţie a rezultatelor, discutate ulterior.

Deşi testarea efortului metabolic pentru a determina răspunsurile ventilatorii în insuficienţa cardiacă este destul de importantă, sunt necesare echipamente specializate şi personal cu înaltă pregătire pentru a efectua cu exactitate. În schimb, un simplu test de mers de 6 minute oferă, de asemenea, informaţii de prognostic valoroase.63 Multe studii clinice

au folosit acum testul de mers pe 6 minute pentru a clasifica pacienţii cu insuficienţă cardiacă în categorii de severitate a sindromului. Se remarcă o corelaţie semnificativă între distanţa parcursă timp de 6 minute şi supravieţuire. O distanţă totală parcursă de mai puţin de aproximativ 300 de metri în studiul SOLVD a avut un risc anual de mortalitate de 11%, în contrast cu 4% în rândul pacienţilor care puteau merge mai mult de aproximativ 450 de metri.63

Parametrii metabolici

Multe perturbări metabolice apar pe măsură ce insuficienţa cardiacă modifică fluxul către sistemul nervos central şi mezenter. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă severă, sodiul seric

Radiografia toracică

Radiografia toracică de rutină a fost criticată ca instrument de stabilire a prognosticului în insuficienţa cardiacă; totuşi, revizuirea critică a acestui test simplu, relativ ieftin şi uşor a evidenţiat constatări pertinente care ar putea fi de ajutor.28 Raportul cardio-toracic a fost observat ca fiind un predictor independent de supravieţuire. Există, totuşi, o corelaţie slabă între raportul cardiotoracic şi fracţia de ejecţie a ventriculului stâng. Cu toate acestea, supraîncărcarea de volum, care se manifestă fie ca efuziuni pleurale, fie ca congestie parenchimoasă pulmonară, a fost observată a fi un predictor independent al mortalităţii în unele analize multivariate.

Electrocardiografie

Având în vedere studiile care demonstrează efectele benefice ale resincronizării cardiace la pacienţii cu intervale QRS mai mari de 120 msec şi cu fracţie de ejecţie deprimată, electrocardiografia a avut o reapariţie în utilizare în timpul evaluării pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. evaluaţi o electrocardiogramă de suprafaţă cu 12 derivaţii de rutină, în special pentru prelungirea QRS. Desigur, este importantă prezenţa aritmiilor precum fibrilaţia atrială, tahicardia ventriculară nesusţinută şi, pur şi simplu, contracţiile ventriculare premature frecvente.

Sprijinul pentru electrocardiografia medie a semnalului a crescut şi a scăzut în ceea ce priveşte stratificarea riscului pentru pacienţii cu cardiomiopatii dilatate şi ischemice.65,66 Unii investigatori au observat că această tehnică este predictivă pentru rezultatul advers, dar sensibilitatea parametrilor electrocardiografici medii semnalului pare scăzută în general, iar utilizarea acestei tehnici rămâne controversată. Dispersia QT a fost utilizată pentru a stratifica riscul şi pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă.67,68 Pacienţii care au fibrilaţie atrială şi demonstrează bloc complet de ramură stângă prezintă totuşi provocări pentru analiza dispersiei QT. În schimb, variabilitatea frecvenţei cardiace, un indice surogat al echilibrului autonom cardiac, pare să fie, în unele studii, un predictor mai puternic al mortalităţii şi morbidităţii. Studiile electrofiziologice de rutină la pacienţii cu insuficienţă

cardiacă congestivă au demonstrat că inducerea tahicardiei ventriculare prin stimularea ventriculară programată nu pare a fi predictivă pentru un rezultat advers la populaţiile de pacienţi neselectaţi. Interesant este faptul că datele studiilor electrofiziologice nu conduc adesea la luarea deciziilor cu privire la inserarea dispozitivelor de defibrilatoare în cabinetele mari. Mai degrabă, caracteristicile clinice generale ale unui pacient cu insuficienţă cardiacă decid să introducă un defibrilator în conformitate cu ghidurile de practică.

Markeri inflamatori ai insuficienţei cardiace (vezi şi capitolul 11)

Citokinele sunt molecule mici de proteine care nu sunt produse de glande specializate, cum sunt hormonii, ci mai degrabă de multe ţesuturi diferite şi celule individuale. Spre deosebire de hormoni, citokinele nu sunt eliberate continuu, ci sunt reglate în sus şi în jos ca răspuns la stimuli specifici. Citokinele îşi exercită efectul într-o manieră paracrină asupra celulelor adiacente sau într-o manieră autocrină asupra celulei producătoare în sine. Efectele sistemice majore pot să nu fie evidente cu reglarea ascendentă a citokinelor. Interesul a apărut în analiza citokinelor în situaţia insuficienţei cardiace din cauza legăturii dintre patogeneza insuficienţei cardiace şi inflamaţie în general.72-74 Cu toate acestea, măsurarea de rutină a citokinelor nu s-a dovedit utilă pentru pacienţii individuali.74 Cu toate acestea, citokinele pot produce disfuncţie ventriculară stângă, precipita edem pulmonar, provoacă hipertrofie şi remodelare cardiacă ventriculară. Citokinele sunt, de asemenea, legate de anorexie şi caşexie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă foarte severă (factorul de necroză tumorală, de exemplu, este numit şi cachectină). În general, citokinele proinflamatorii au fost cele asociate cu un rezultat advers (factorul de necroză tumorală şi interleukinele-1 şi -6, de exemplu).

Viteza de sedimentare a eritrocitelor, un indice nespecific al inflamaţiei, poate fi corelată cu severitatea bolii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.75-76 Într-adevăr, Paul Wood a observat în 1936 că ratele de sedimentare erau scăzute la pacienţii cu congestie pulmonară şi edem periferic.75 Mai recent, s-a demonstrat că rata de sedimentare a eritrocitelor variază în funcţie de rata de sedimentare a acestor pacienţi. Pacienţii cu viteze de sedimentare scăzute sau normale în cadrul insuficienţei cardiace au avut, în general, anomalii hemodinamice mai severe decât pacienţii cu viteze de sedimentare crescute.

Activarea neuroendocrină

Una dintre cele mai importante perspective asupra fiziopatologiei insuficienţei cardiace este că activarea neuroendocrină apare la începutul sindromului şi poate fi subtilă; mai multe studii clasice au documentat că anomaliile renină-angiotensină-aldosteron au fost asociate cu un prognostic prost în absenţa tratamentului cu agenţi de modulare neurohormonală (inhibitori ECA, medicamente care blochează receptorii angiotensinei, antagonişti aldosteronului şi p-blocante)77. insuficienţa cardiacă.78 Aceste măsurători ale peptidei natriuretice pot fi utilizate atât pentru a diagnostica insuficienţa cardiacă, cât şi pentru a ghida clinicienii în timpul prognosticului şi tratamentului. Nu este clar dacă măsurătorile de

rutină ale neurohormonilor, alţii decât peptidele natriuretice, vor adăuga informaţii suplimentare de prognostic la indivizi.

Endotelina plasmatică a fost recunoscută ca un marker de prognostic independent şi semnificativ şi în insuficienţa cardiacă congestivă.79 Endotelina este un hormon endogen, vasoconstrictor extrem de puternic, care provoacă hipertensiune pulmonară. Big endothelin-I este precursorul biologic inactiv al endotelinei-1 şi s-a dovedit a fi asociată cu mortalitatea pe termen scurt din cauza insuficienţei cardiace.

Biopsie endomiocardică

Efectuarea de rutină a biopsiei endomiocardice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, aşa cum s-a menţionat anterior, nu este acum aprobată ca metodă aplicată de rutină pentru a ajuta la prognostic.5 În unele cazuri, totuşi, procedura poate fi utilă. Rezultatele adverse sunt asociate cu anumite rezultate ale biopsiei, inclusiv prezenţa inflamaţiei, în special a miocarditei cu celule gigantice, aşa cum sa discutat. Analiza morfometrică a specimenelor de biopsie care se concentrează pe gradul de fibroză 507 şi hipertrofie a fost luată în considerare, dar, din nou, nu este utilizată în mod obişnuit. Deoarece biopsia endomiocardică este importantă pentru diagnosticarea cardiopatiei induse de doxorubicină (Adriamicină) şi pentru diferenţierea acestei dificultăţi de alte procese boli infiltrative, cum ar fi amiloidoza şi hemocromatoza, biopsia endomiocardică nu poate fi eliminată complet CH 34, chiar dacă nu ar trebui efectuată de rutină.

PREVICEREA REZULTATELOR ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

În prognosticul în timpul managementului zilnic al persoanelor cu insuficienţă cardiacă, clinicianul trebuie să concentreze atenţia asupra informaţiilor clinice uşor disponibile, care includ severitatea simptomelor (de obicei, clasificarea funcţională NYHA), fracţia de ejecţie a ventriculului stâng, cauza dificultăţii, markeri biochimici de rutină (în special sodiu seric, creatinina, ureea din sânge şi nivelul acidului uric selectat, cum ar fi nivelul de azot şi hormoni selectivi); peptide.80-90

Mai mulţi algoritmi au fost testaţi pentru a ajuta clinicienii să determine care pacienţi ar putea beneficia de transplant cardiac, prescripţii farmacoterapeutice şi intervenţii cu dispozitive.81,85 Aaronson şi colegii81 au propus un model non-invaziv de stratificare a riscului care s-a bazat pe constatările clinice în timpul determinării maximului de absorbţie de oxigen. Acest model special conţine şapte variabile: dacă este prezentă ischemia, frecvenţa cardiacă în repaus, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng, prezenţa unei durate QRS mai mare de 200 msec, tensiunea arterială medie în repaus, absorbţia maximă de oxigen şi nivelul seric de sodiu. Un scor de insuficienţă cardiacă poate fi dezvoltat şi legat de morbiditatea şi mortalitatea ulterioară. Adăugarea datelor obţinute invaziv la această formulă, inclusiv presiunea medie a capilarei pulmonare, a îmbunătăţit oarecum puterea de predicţie a acestei abordări. Acest model defineşte grupurile cu risc scăzut, mediu şi înalt: ratele de supravieţuire fără evenimente la un an sunt de 93%, 72% şi, respectiv, 43%.

Campana şi colegii88 au testat, de asemenea, un model de prognoză cu factori similari, dar nu aceiaşi. Acest model a inclus cauza insuficienţei cardiace, clasa funcţională, prezenţa unui galop S3, debitul cardiac, presiunea arterială medie şi fie presiunea diastolică a arterei pulmonare, fie presiunea capilară pulmonară. Acest model necesită în mod evident măsurători invazive ale hemodinamicii. Conform scorului de risc generat, pacienţii au fost stratificaţi în grupuri cu risc scăzut, mediu şi înalt, ale căror rate de supravieţuire fără evenimente la un an au fost de 95%, 75% şi, respectiv, 40%, care au fost destul de asemănătoare cu cele ale modelului Aaronson.

Modelul care este poate cel mai elegant şi uşor de utilizat şi care a constituit un subiect de mare interes este Modelul de prognostic al insuficienţei cardiace Seattle.86,88 Modelele anterioare de risc de insuficienţă cardiacă, precum cele descrise anterior, stratifică pacienţii în intervale de grup fără o atribuire specifică şi individualizată a riscului. Instrumentul de predicţie a riscului de insuficienţă cardiacă Seattle produce o estimare individuală a supravieţuirii şi se bazează pe caracteristici clinice uşor disponibile şi pe măsurători nu invazive ale hemodinamicii. Levy şi colegii86 de la Centrul de Ştiinţe ale Sănătăţii de la Universitatea din Washington au derivat modelul prin investigarea retrospectivă a predictorilor de rezultat în rândul a 1125 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă care au fost incluşi în studii clinice randomizate ale căror criterii de intrare au necesitat simptomatic clasa III sau IV NYHA, o fracţie de ejecţie mai mică de 30% şi medicamente cu un inhibitor ACE şi diuretice. Un model de risc proporţional Cox treptat a fost utilizat pentru a crea un model de risc multivariat care a identificat vârsta, sexul, cauza ischemică, clasificarea funcţională, fracţia de ejecţie, tensiunea arterială sistolica, utilizarea diureticelor care economisesc potasiu, utilizarea statinei, utilizarea alopurinolului, hemoglobina, procentul de limfocite, nivelul acidului uric, nivelul de sodiu seric, total.

**508 nivelul colesterolului şi doza de diuretic ca predictori semnificativi ai decesului. Modelul a fost apoi validat prospectiv în cinci cohorte suplimentare I, totalizând aproape 10.000 de pacienţi şi 17.000 de ani-persoană de urmărire. Modelul a oferit o estimare precisă a supravieţuirii la 1, 2 şi 3 ani cu utilizarea caracteristicilor clinice uşor de obţinut. Deosebit de atractiv este CH 34 faptul că modelul poate fi accesat liber la http://depts. washington.edu/shfm (accesat 6 februarie 2010) şi caracteristicile individuale ale pacientului au fost introduse pentru a determina efectele diferitelor intervenţii. Figura 34-1 demonstrează că pentru un bărbat de 65 de ani cu simptome de clasa III şi o fracţiune de ejecţie de 30%, cu o tensiune arterială normală, fără anemie şi un nivel de sodiu seric păstrat, începerea terapiei medicamentoase „condusă pe ghid, bazată pe dovezi" va îmbunătăţi şansa de supravieţuire la 5 ani de la 33% la 74%. Un alt avantaj este că poate fi evaluată probabilitatea de îmbunătăţire a rezultatelor cu intervenţii la pacienţii corespunzători cu defibrilatoare şi stimulare de resincronizare.**

Desigur, aceste modele de predicţie au limitări. Cu toate acestea, utilizarea modelelor matematice pentru a ajuta la prezicerea rezultatului în cohortele de insuficienţă cardiacă îi

ajută pe medici să determine care pacienţi ar putea fi candidaţii adecvaţi pentru anumite terapii.

CONVERSAȚIA

Prognosticarea la un pacient cu insuficienţă cardiacă este critică în managementul pacientului, iar pacienţii merită o analiză atentă, atentă şi plină de compasiune a datelor şi apoi a informaţiilor care îi vor ghida prin provocările importante ale auto-îngrijirii. Din fericire, majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă au un prognostic rezonabil. Cu toate acestea, veştile proaste sunt adesea oferite, iar cardiologii nu au pregătirea adecvată în furnizarea acestor informaţii. Este stresant pentru clinician şi, spre deosebire de medicii din domeniile oncologiei şi neurologiei, cardiologii au acordat mai puţină atenţie acestei provocări. O strategie folosită de unele autorităţi este rezumată de mnemonicul SPIKES.91 „S" înseamnă „setting up the conversation"; clinicianul are o strategie privind discutia inainte de a intra in camera cu pacientul si familia sau insotitorii. Clinicianul ar trebui să anticipeze că pacientul şi familia se confruntă cu anxietate şi, deşi clinicianul ar putea dori să evite în întregime conversaţia, conversaţia trebuie să aibă loc. „P" reprezintă „percepţie": Ce ştie pacientul despre boală şi despre problemele multiple care ar putea complica situaţia clinică? Pacientul cunoaşte faptele sau pacientul are percepţii greşite care au fost transmise de îngrijitorii mai puţin educaţi? Clinicianul trebuie să educe pacientul. Dacă prognosticul nu este atât de rău, trebuie subliniat acel punct, dar clinicianul nu trebuie să fie excesiv de optimist. „Eu" reprezintă „invitaţie", ceea ce înseamnă că clinicianul trebuie să determine câte informaţii doreşte pacientul. „K" înseamnă „cunoaştere": clinicianul ar trebui să educe pacientul folosind un format de discuţie pe care pacientul îl poate înţelege. „E" înseamnă „empatie": clinicianul ar trebui să acorde pacientului câteva minute pentru a lăsa informaţiile şi discuţiile să rezoneze şi apoi să folosească declaraţii empatice pentru a reacţiona la emoţiile pacientului. Clinicianul nu trebuie să fie paternalist sau paternalist. Clinicianul trebuie să fie sensibil la dorinţele pacientului. Persuasiunea forţată nu trebuie folosită în discutarea opţiunilor terapeutice. „S" final înseamnă „summarize and strategize": asiguraţi-vă că pacientul înţelege ceea ce s-a discutat şi, în special, care sunt paşii următori. Câteva bariere comune în calea acestor discuţii includ sentimentul clinicianului responsabil pentru susţinerea speranţei pacientului, ignorarea propriilor sentimente ale clinicianului, formularea de presupuneri (care sunt adesea destul de greşite) cu privire la nivelul de cunoştinţe şi sofisticarea pacientului, presupunând că toţi pacienţii doresc să se facă „tot posibil" şi că vindecarea este scopul şi a vorbi mai mult decât a asculta cu unii pacienţi în timpul conversaţiilor dificile92. eşec.

**Supravieţuire**

**Mortalitatea**

**Speranța medie de viață**

**2 3 4 S ani**

**Caracteristici de referință**

**Clinic**

**Medicamente**

**Diuretice**

**Date de laborator**

**Vârstă**

**65**

**~ ACE-I**

**Lasix**

**Gen f Ma|e**

**Greutate (kg)**

**80**

**EF**

**30**

**Syst BP**

**120**

**Beta-blocant**

**C ARB**

**Alopurinol**

**Bumex**

**HCTZ**

**Hgb**

**Demadex**

**Acid uric**

**Metolazonă**

**Total Cho!**

**Sodiu**

**Limfocite 2$**

**14**

**190**

**_ Blocant aldosteronului**

**_ QRS >120 msec**

**5? Ischemic**

**Intervenţii**

**ACE-I**

L ARfl

**Seta-blocant**

**Dispozitive**

**Nici unul**

**Statină**

**y* Blocant aldosteronului**

**BiV Pacer Q BiV ICO**

**Dispozitive**

**Nici unul**

**C gheaţă**

**C BiV ICO**

**• Implicite i**

**Copyright 2004-2006 Wayne Levy şi David Linker**

**C ICD**

REFERINȚE

Lloyd-Jones, DM, Larson, MG, Leip, EP, et al. (2002). Risc pe parcursul vieții de a dezvolta insuficiență cardiacă congestivă. Studiul Framingham Heart. Circulation, 106, 3068-3072.

Young, JB (2000). Prognosticul insuficientei cardiace. În JD Hosenpud şi BH Greenberg (eds.). Insuficiență cardiacă congestivă (ed 2, pp. 655-671). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.

Young, JB (2004). Prognosticul insuficientei cardiace. În DL Mann (Ed.). Insuficiență cardiacă. Un însoțitor al bolii cardiace a lui Braunwald (p. 389-505). Philadelphia: WB Saunders.

Cohn, JN (1989). Factori de prognostic în insuficiența cardiacă: Sărăcia în mijlocul unei multitudini de variabile. J Am Coll Cardiol, 14, 571-572.

Jessup, M., Abraham, WT, Chen, MH, şi colab. (2009). Actualizare concentrată 2009: Ghidurile ACC/AHA pentru diagnosticul şi managementul insuficienței cardiace la adulți. Tiraj, 119, 1977-2016.

Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Fillippatos, G., et al. (2008). Ghidurile Societăţii Europene de Cardiologie pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2008. Eur Heart J, 29, 2388-2442.

Societatea de insuficienţă cardiacă din America. (2006). 2006 Ghid de practică cuprinzător al insuficienţei cardiace. J Card Fail, 12, e1-e122.

Goodlin, SJ, Hauptman, PJ, Arnold, R., şi colab. (2004). Declaraţie de consens: îngrijire paliativă şi de susţinere în insuficienţa cardiacă avansată. J Card Fail, 10, 200-2009.

Senni, M., Triboulloy, CM, Rodeheffer, RJ, et al. (1998). Insuficienţa cardiacă congestivă în comunitate: un studiu al tuturor cazurilor incidente în Olmstead County, Minnesota, în 1991. Circulation, 98, 2282-2289.

Senni, M., Triboulloy, CM, Rodeheffer, RJ, et al. (1999). Insuficienţa cardiacă congestivă în comunitate: tendinţe şi incidenţă şi supravieţuire într-o perioadă de 10 ani. Arch Intern Med, 159, 29-34.

Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, MG, et al. (2002). Tendinţele pe termen lung în incidenţa şi supravieţuirea cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 347, 1397-1402.

O'Connor, CM, Abraham, WT, Albert, NM şi colab. (2008). Predictori ai mortalităţii după externare la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă: o analiză din Programul organizat pentru iniţierea tratamentului salvator la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă (OPTIMIZE-HF). Am Heart J, 156, 662-673.

Abraham, WT, Fonarow, GC, Albert, NM, şi colab. (2008). Predictori ai mortalităţii în spital la pacienţii spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă: perspective din programul organizat pentru iniţierea tratamentului salvator la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă (OPTIMIZE-HF). J Am Coll Cardiol, 52, 347-356.

Sutton, GC şi Chatterjee, K. (2008). Insuficienţă cardiacă: înţelegerea clinică actuală. Londra: Editura Remidica.

Flynn, KE, Pina, IL, Whellan, DJ şi colab. (2009). Efectele antrenamentului fizic asupra stării de sănătate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: studiu clinic randomizat HF-ACTION. JAMA, 301, 1451-1459.

Dickstein, K. (2009). Diagnosticarea insuficienţei cardiace: matematicianul şi clinicianul. J Am Coll Cardiol, 54, 1522-1523.

Cowburn, PJ, Cleland, JGF, Coats, AJS şi colab. (1998). Stratificarea riscului în insuficienţa cardiacă. Eur Heart J, 19, 696-712.

Lee, WH, & Packer, M. (1986). Importanţa prognostică a concentraţiei serice de sodiu şi modificarea acesteia prin inhibarea enzimei de conversie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă. Circulation, 73, 257-267.

Leier, CV, DeiCas, L., & Metra, M. (1994). Relevanţa clinică şi managementul anomaliilor electrolitice majore în insuficienţa cardiacă congestivă: hiponatremia; hipokaliemie şi hipomagnezemie. Am Heart J, 128, 564-572.

Chandler, SL şi Kay, HR (1987). Determinanţi clinici ai mortalităţii şi insuficienţei cardiace congestive cronice secundare cardiomiopatiei dilatate idiopatice sau ischemice. Am J Cardiol, 59, 634-638.

Rockman, HA, Juneau, C., Chatterjee, K., et al. (1989). Predictori pe termen lung ai decesului subit şi scăzut al debitului cardiac în insuficienţa cardiacă congestivă cronică secundară bolii coronariene. Am J Cardiol, 64, 1544-1548.

Saxon, LA, Stevenson, WG, Middlekauf, HR şi colab. (1993). Predicţia morţii din insuficienţă cardiacă progresivă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 72, 62-65.

Fonarow, GC, Adams, KF, Jr., Abraham, WT, et al. (2005). Stratificarea riscului pentru mortalitatea în spital în insuficienţa cardiacă acută decompensată: clasificarea şi analiza arborelui de regresie. JAMA, 293, 572-580.

Cohn, JN, Johnson, GR, Shabetai, R., et al. (1983). Fracţia de ejecţie, consumul maxim de oxigen la efort, raportul cardiotoracic, aritmiile ventriculare în norepinefrina plasmatică ca determinanţi ai prognosticului în insuficienţa cardiacă. Circulaţie, 87, V15-V116.

DeLemos, JA, Morrow, DA, Bentley, JH, et al. (2001). Valoarea prognostică a peptidei natriuretice de tip B la pacienţii cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med, 345, 1014-1021.

Ho, KKL, Anderson, KM, Grossman, W., şi colab. (1993). Supravieţuirea după debutul insuficienţei cardiace congestive. Subiecţii studiului inimii Framingham. Circulation, 88, 107-115.

Migrino, RQ, Young, JB, Ellis, SJ şi colab. (1997). Relaţia dintre volumul ventricularului stâng precoce şi mortalitatea ulterioară după infarctul miocardic: un substudiu al GUSTO. Circulation, 96, 116-121.

Ostojic, M., Young, JB şi Hess, KR (1989). Predicţia fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng folosind o metodă unică de analiză cu raze X toracice şi ECG. Un indice neinvaziv al performanţei cardiace bazat pe conceptul de interrelaţie între volumul inimii şi masa. Am Heart J, 117, 590-598.

Mancini, D., Katz, S., Donchez, L., et al. (1996). Cuplarea măsurătorilor hemodinamice cu consumul de oxigen în timpul efortului nu a îmbunătăţit stratificarea riscului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 94, 2492-2496.

Mancini, DM, Eisen, H., Kussmaul, W., şi colab. (1991). Valoarea consumului maxim de oxigen la efort pentru momentul optim al transplantului cardiac la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 83, 778-786.

Batin, PD, Wickens, M., McEntegard, D., et al. (1995). Importanţa anomaliilor 509 ale testului funcţiei hepatice şi a predicţiei mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică. Eur Heart J, 16, 1613-1618.

Adams, KF, Dunlap, SH, Sueta, CA şi colab. (1996). Relaţia dintre gen, etiol- I

ogie şi supravieţuire la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică. J Am Coll Cardiol, 28 de ani, I

1781-1788.

Ghali, JK, Weiner, DH, Greenberg, B., şi colab. (1997). Are genul un impact asupra?

supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă? Constatări din registrul SOLVD. J Am Coll Cardiol, 29, 246A. CH 34

Mendes, LA, Davidoff, R., Couples, LA, şi colab. (1997). Insuficienţa cardiacă congestivă la pacienţii cu boală coronariană: paradoxul de gen. Am Heart J, 134, 207-212.

Simon, T., Mary-Krause, M., Funck-Brentano, C., et al. (2001). Diferenţele de sex în prognosticul insuficienţei cardiace congestive; rezultate din Studiul privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol (CIBIS II). Circulation, 103, 375-380.

Young, JB, Weiner, DH, Yusuf, S., şi colab. (1995). Modele de utilizare a medicamentelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: un raport din registrul Studiilor privind disfuncţia ventriculară stângă (SOLVD). South Med J, 88, 514-523.

Bangdivala, SI, Weiner, DH, Bourassa, MG şi colab. (1992). Studii ale registrului disfuncţiei ventriculare stângi. Am J Cardiol, 70, 347-353.

Rich, MW, Becikhman, V., Wittenberg, C., şi colab. (1995). O intervenţie multidisciplinară pentru prevenirea readmisiei pacienţilor vârstnici cu insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med, 333, 1190-1195.

Hughes, CV, Wong, M., Johnson, G., et al. (1993). Influenţa vârstei asupra mecanismelor şi prognosticului insuficienţei cardiace. Circulaţie, 87, v5-v15.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesch, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalităţii insuficienţei cardiace congestive cronice. N Engl J Med, 314, 1547-1554.

Anchetatorii SOLVD. (1991). Efectul enalaprilului asupra supravieţuirii la pacienţii cu fracţii de ejecţie ventriculare stângi reduse şi insuficienţă cardiacă congestivă simptomatică. N Engl J Med, 325, 293-302.

Bonow, RO, Carabello, BA, Chatterjee, K., et al. (2008). Actualizare focalizată din 2008, încorporată în ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienţilor cu boală cardiacă valvulară: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 1998 pentru managementul pacienţilor cu boală cardiacă valvulară): aprobat de Societatea de Intervenţie Cardiovasculară, Societatea de Angajări şi Societatea Cardiovasculară şi Societatea Cardiovasculară a chirurgilor toracici. Circulaţie, 118(15), e523-e661.

Ellis, SG, Whitlow, PI, Raymond, RE, et al. (2002). Impactul insuficienţei mitrale asupra supravieţuirii pe termen lung după intervenţia coronariană percutanată. Am J Cardiol, 89, 315-318.

Ross, J., Jr. (1981). Funcţia ventriculară stângă în momentul şi tratamentul chirurgical al bolii valvulare. Ann Intern Med, 94, 498-510.

Mason, JW, O'Connell, JB, Herskowitz, A., şi colab. (1995). Studiu clinic al terapiei imunosupresoare a miocarditei. Investigatorii studiului pentru tratamentul miocarditei. N Engl J Med, 333, 269-275.

Grogan, M., Redfield, MM, Bailey, KR, et al. (1995). Rezultatul pe termen lung al pacienţilor cu biopsie a dovedit miocardită. Comparaţie cu cardiomiopatia dilatativă idiopatică. J Am Coll Cardiol, 26, 804-815.

Cooper, LT, Jr., Berry, GJ şi Shabetai, R. (1997). Miocardita idiopatică cu celule gigantice: istorie naturală şi tratament. Grupul de studiu multicentric al miocarditei cu celule gigantice. N Engl J Med, 336, 1860-1866.

Sliwa, K., Fett, J. şi Elkayam, U. (2006). Cardiomiopatie peripartum. Lancet, 368, 687-693.

Maron, BJ, McKenna, WJ, Danielson, GK şi colab. (2003). Document de consens al experţilor clinici ACC/ESC privind cardiomiopatia hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 42, 1687-1713.

Pian, MR (2002). Cardiomiopatie alcoolică. Incidenţă, caracteristici clinice şi fiziopatologie. Piept, 121, 1238-1250.

Shan, K., Lincoff, AM şi Young, JB (1996). Cardiotoxicitate indusă de antracicline. Ann Intern Med, 125, 47-58.

Desai, A. şi Fang, JC (2008). Insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie conservată: hipertensiune arterială, diabet, apnee/obezitate în somn, cardiomiopatii hipertrofice şi infiltrative. Heart Fail Clin, 4, 87-97.

Canay, M., Hogye, M., Kallai, A., et al. (1995). Cardiomiopatie familială: un prognostic mai rău în comparaţie cu formele sporadice. Br Heart J, 74, 171-173.

Lip, GY, Felmeden, DC, Li-Saw-Hee, FL, şi colab. (2000). Boala cardiacă hipertensivă. Un sindrom complex sau o „cardiomiopatie" hipertensivă? Eur Heart J, 21, 1653-1665.

Vaughn, T. şi Bell, DSH (2006). Cardiomiopatie diabetică. Heart Fail Clin, 2, 71-80.

Rubin, LJ şi Badesch, DB (2005). Evaluarea şi managementul pacientului cu hipertensiune arterială pulmonară. Ann Intern Med, 143, 282-292.

Wang, H., Parker, JD, Newton, GE, şi colab. (2007). Influenţa apneei de somn asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 49, 1625-1631.

McAlister, FA, Exekowiz, J., Tonelli, M., et al. (2004). Insuficienţă renală şi insuficienţă cardiacă. Implicaţii prognostice şi terapeutice dintr-un studiu de cohortă prospectiv. Tiraj, 109, 1004-1009.

Disalvo, TG, Mathier, M., Semigran, MJ, et al. (1995). Fracţia de ejecţie a ventriculului drept conservată prezice capacitatea de efort şi supravieţuirea în insuficienţa cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol, 25, 1143-1151.

Mehra, MR, Kobashigawa, J., Starling, R., et al. (2006). Listarea criteriilor pentru transplantul cardiac. Ghidurile Societății Internaționale pentru Transplant de Inimă și Plămân pentru îngrijirea candidaților la transplant cardiac. J Heart Lung Transplant, 25, 1024-1124.

Anchetatorii procesului ESCAPE. (2005). Studiu de evaluare a insuficienţei cardiace congestive şi a eficacităţii cateterizării arterei pulmonare. Procesul ESCAPE. JAMA, 294, 1625-1633.

O'Neil, JO, Young, JB, Pothier, CE, et al. (2005). Consumul maxim de oxigen ca predictor al decesului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care primesc beta-blocante. Circulation, 111, 2313-2318.

Bittner, V., Weiner, DH, Yusuf, S., şi colab. (1993). Predicţia mortalităţii şi morbidităţii cu un test de mers pe şase minute la pacientul cu disfuncţie ventriculară stângă. JAMA, 270, 1702-1707.

Strickberger, SA, Conti, J., Daud, EG, et al. (2005). Selectarea pacientului pentru terapia de resincronizare cardiacă. Consiliere ştiinţifică AHA. Circulation, 111, 2146-2150.

Brembilla-Perrot, B., Terrier de la Chasse, A., Jacquemin, L., et al. (1997). Electrocardiograma medie a semnalului este de valoare limitată la pacienţii cu bloc de ramură şi cardiomiopatie în prezicerea tahicardiei ventriculare inductibile sau a decesului. Am J Cardiol, 79, 154-159.

Silverman, ME, Pressel, MD, Brackett, JC, et al. (1995). Valoarea prognostică a semnalului electrocardiogramă medie şi QRS prelungit în cardiomiopatia ischemică şi nonischemică. Am J Cardiol, 75, 460-464.

Pinski, DJ, Sciacca, RR şi Steinberg, JS (1997). Dispersia QT este un marker de risc la pacienţii care aşteaptă un transplant de inimă. J Am Coll Cardiol, 29, 1576-1584.

Fei, L., Goldman, JH, Prasad, K., et al. (1996). Dispersia QT şi variaţiile RR pe ECG-uri cu 12 derivaţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatate idiopatice. Eur Heart J, 17, 258-263.

Brouwer, J., van Veldhuisen, D., Manin, T., et al. (1996). Valoarea prognostică a variabilităţii ritmului cardiac în timpul urmăririi pe termen lung la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată. J Am Coll Cardiol, 28, 1183-1189.

Nolan, JP, Batin, PD, Lindsey, SJ şi colab. (1996). Reducerea variabilităţii ritmului cardiac şi a mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică. Circulaţie, 94, 1498.

Zipes, DP, Camm, AJ, Borggrefe, M., et al. (2006). Ghid ACC/AHA/ESC pentru managementul pacienţilor cu aritmii ventriculare şi prevenirea morţii subite cardiace – rezumat. J Am Coll Cardiol, 8(5):e247-346.

Levine, B., Kalmen, J., Mayer, L., şi colab. (1990). Niveluri circulante crescute ale factorului de necroză tumorală în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 323, 236-241.

Torre-Amione, G., Kapadia, S., Benedict, C., et al. (1996). Nivelurile de citokine proinflamatorii la pacienţii cu fracţiune de ejecţie ventriculară stângă deprimată: un raport din Studiile privind disfuncţia ventriculară stângă (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 27, 1201-1206.

Mann, DL, McMurray, JJ, Packer, M., şi colab. (2004). Terapia ţintită cu anticitokine la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept. Circulaţie, 109, 1594-1602.

Wood, P. (1936). Viteza de sedimentare a eritrocitelor în bolile de inimă. QJ Med, 36(5), 1-19.

Haber, HL, Leavy, JA, Kessler, PD şi colab. (1991). Viteza de sedimentare a eritrocitelor în insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 324, 353-358.

Givertz, MM, & Braunwald, E. (2004). Neurohormoni în insuficienţa cardiacă: prezicerea rezultatelor, optimizarea îngrijirii. Eur Heart J, 25, 281-282.

Sa, DD şi Chen, HH (2008). Rolul peptidelor natriuretice în insuficienţa cardiacă. Curr Heart Fail Rep, 5, 177-184.

De Luca, L., Mebazaa, A., Filippatos, G., et al. (2008). Prezentare generală a agenţilor farmacologici emergenti pentru sindroamele de insuficienţă cardiacă acută. Eur J Heart Fail, 10, 201-213.

Lee, DS, Austin, PC, Rouleau, JL şi colab. (2003). Predicţia mortalităţii în rândul pacienţilor internaţi cu insuficienţă cardiacă: derivarea şi validarea unui model clinic. JAMA, 290, 2581-2587.

Aaronson, KD, Schwartz, JS, Chen, TM, et al. (1997). Dezvoltarea și validarea prospectivă a unui index clinic pentru a prezice supraviețuirea la pacienții ambulatori trimiși pentru evaluarea transplantului cardiac. Circulation, 95, 2660-2667.

Brophy, JM, Dagenias, GR, McSherry, F., și colab. (2004). Model multivariat pentru prezicerea mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolice. Am J Med, 116, 300-304.

Lund, LH, Aaronson, KD și Mancini, DM (2003). Prezicerea supraviețuirii la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă severă sub terapie cu beta-blocante. Am J Cardiol, 92, 1350-1354.

Klelling, TM, Joseph, S. și Aaronson, KD (2004). Scorul de supraviețuire a insuficienței cardiace continuă să prezică rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă care primesc beta-blocante. J Heart Lung Transplant, 23, 1414-1422.

Keogh, AM, Baron, DW și Hickie, JB (1990). Ghiduri de prognostic la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică sau cronică evaluați pentru transplant cardiac. Am J Cardiol, 65, 903-908.

Levy, WC, Mozaffarian, D., Linker, DT și colab. (2006). Modelul Seattle Heart Failure: predicție de supraviețuire în insuficiența cardiacă. Circulație, 113, 1424-1433.

Mozaffarian, D., Anker, SD, Anand, I., et al. (2007). Predicția modului de deces în insuficiența cardiacă: modelul Seattle Heart Failure. Tiraj, 116, 392-398.

Campana, C., Gavazzi, A., Beruni, C., et al. (1993). Predictorii de prognostic la pacienții care așteaptă transplantul de inimă. J Heart Lung Transplant, 12, 756-765.

Steinhart, B., Thorpe, KE, Bayoumi, AM și colab. (2009). Îmbunătățirea diagnosticului de insuficiență cardiacă folosind un model de predicție validat. J Am Coll Cardiol, 54, 1515-1521.

Poses, RM, Smith, WR, McClish, DK și colab. (1997). Predicțiile de supraviețuire ale medicilor pentru pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă acută. Arch Intern Med, 157, 1001-1007.

Baile, WF, Buckman, R., Lenzi, R., et al. (2000). SPIKES"—un protocol în șase pași pentru transmiterea de vești proaste: aplicații pentru pacientul cu cancer. Oncolog, 5, 302-311.

Dând vești proaste. Module de învățare pentru formarea competențelor de comunicare în oncologie medicală, Modulul de învățare 2. 2002, pgs. 7-9 (publicare online): http://depts.washington.edu/on cotalk. Accesat la 4 februarie 2010.

CAPITOLUL 35

Evaluarea clinică a insuficienţei cardiace

WH Wilson Tang şi Gary S. Francis

Insuficienţa cardiacă este un sindrom clinic care se manifestă în diferite stadii cu un spectru larg de observaţii la pat. Prin urmare, evaluarea pacientului cu insuficienţă cardiacă poate varia, dar este o sarcină extrem de importantă. Medicul trebuie să folosească perspicacitatea clinică şi resursele de laborator în mod corespunzător şi cu pricepere. Insuficienţa cardiacă seamănă mult cu febra sau anemia, prin aceea că nu trebuie considerată un diagnostic „de sine stătător", ci trebuie descrisă cu cauza (sau cauzele) asociate, cum ar fi boala coronariană, hipertensiunea arterială, boala valvulară sau aritmia. În mod clar, această evaluare nu trebuie să fie o apariţie „o singură dată", ci mai degrabă un proces în curs de desfăşurare şi poate evolua în funcţie de modul în care se desfăşoară cursul clinic. Informaţii suplimentare de diagnostic pot fi necesare pentru a susţine diagnosticul şi pentru a determina mecanismul precis al simptomelor, severitatea problemei, istoria naturală a tulburării şi prognosticul pentru un pacient individual.

Din punct de vedere istoric, conceptul clinic de insuficienţă cardiacă a fost descriptiv al supraîncărcării de volum (ceea ce poate explica utilizarea comună a termenului „insuficienţă cardiacă congestivă"). Astăzi, disponibilitatea măsurilor hemodinamice şi imagistice, capacitatea de a cuantifica gradul de insuficienţă cardiacă şi descrierea anomaliilor morfologice devin din ce în ce mai mult parte a procesului de evaluare clinică la pat. Odată cu adaptarea sistemului de stadializare care se extinde dincolo de prezentarea semnelor şi simptomelor insuficienţei cardiace, procesul de evaluare necesită implementarea unei combinaţii de abilităţi clinice şi de laborator complexe. În special, pacienţii cu insuficienţă cardiacă „preclinică" pot fi identificaţi numai prin imagistică atentă sau prin alte tehnici care dezvăluie anomalii structurale subiacente. Astfel, plecarea de la o evaluare şi un management pur simptomatic în favoarea unei noţiuni de proces de progresie a bolii oferă oportunitatea de a explora cum să evalueze cel mai bine pacienţii afectaţi de această afecţiune.

Acest capitol oferă un cadru larg de evaluare clinică în spectrul insuficienţei cardiace pentru a obţine o apreciere a modului în care a început insuficienţa cardiacă, a modului în care semnele şi simptomele se dezvoltă în timp şi ritmul în care apar semnele şi simptomele. Astfel de informaţii sunt esenţiale pentru determinarea prognosticului şi conceperea strategiilor precise de management, terapii specifice şi intervenţii, inclusiv tratamentul farmacologic, intervenţia coronariană percutanată, intervenţia chirurgicală şi utilizarea dispozitivelor mecanice.

## EVALUAREA CLINICĂ A SIMPTOMELOR PREZENTARE: ANTECEDENTUL MEDICAL

Unul dintre primele principii ale evaluării clinice a insuficienţei cardiace este acela de a determina dacă pacientul prezintă într-adevăr insuficienţă cardiacă. Deşi acest lucru poate părea evident şi auto-împlinit, prezentând semne şi simptome ale inimii

Staging ACC/AHA

CH 35

Clasificarea Asociației

Olmsted

(45+ ani)

IV

**/ Refractar **

12%

34%

50-60 de milioane

Înființat HF

Diagnostic

**Risc ridicat pentru dezvoltarea HF**

Hipertensiune arterială CAD

Diabet zaharat Istoric familial de cardiomiopatie

**/ Etapa finală HF**

g 0,2 milioane

/ Simptome marcate în \ repaus în ciuda maximului \

D terapie medicală \

0,2%

22%

Normal 32%

**FIGURA 35-1 Stadializarea insuficienței cardiace (IC) și prevalența stadiilor în studiul epidemiologic al județului Olmstead. ACC, Colegiul American de Cardiologie; AHA, Asociația Americană a Inimii; CAD, boala coronariană; LV, ventricular stâng; IM, infarct miocardic. (Datele din partea dreaptă a figurii sunt de la Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW și colab. Prevalența și semnificația prognostică a stadiilor de insuficiență cardiacă: aplicarea criteriilor de stadializare a insuficienței cardiace a Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă în comunitate. Circulație 2007;115:1563-1570.)**

hipertrofie, disfuncție ventriculară stângă asimptomatică, disfuncție valvulară asimptomatică sau anomalii ale mișcării peretelui din infarct miocardic anterior. Deoarece insuficiența cardiacă se va dezvolta probabil în aceste stadii incipiente la unii pacienți, trebuie instituită terapia preventivă sau modificarea factorilor de risc, precum și utilizarea precoce a antagoniștilor neurohormonali, inclusiv inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și, în cazuri selectate, p-blocante și terapia cu statine.

Simptomele insuficienței cardiace pot fi bine controlate cu terapia medicală ambulatorie (stadiul C1) sau pot deveni refractare la terapia convențională (stadiul D1). După ce medicul stabilește că simptomele pot fi cauzate de sindromul insuficienței cardiace, revizuirea continuă a stării clinice a pacientului este crucială pentru selectarea și monitorizarea adecvată a terapiei. Este tradițional să se clasifice pacienții după gradul de dizabilitate conform clasificării funcționale a Asociației Inimii din New York (NYHA) (vezi Figura 35-1).3 Deși acest sistem de clasificare este notoriu subiectiv, a rezistat testului timpului și continuă să fie aplicat pe scară largă la pacienții cu insuficiență cardiacă. Mai multe alte sisteme de scoruri clinice au fost dezvoltate pentru a defini insuficiența cardiacă în studiile bazate pe populație (Tabelul 35-2).4 Există o distincție importantă între evaluarea stadială și evaluarea clasificării funcționale: Clasificarea funcțională NYHA se aplică numai

pacienţilor cu insuficienţă cardiacă evidentă (stadiile C şi D), iar în timp ce clasa NYHA a unui pacient poate îmbunătăţi sau agrava doar stadializarea insuficienţei cardiace înainte. Cu alte cuvinte, odată ce starea unui pacient ajunge la stadiul C, chiar dacă pacientul devine asimptomatic cu tratament, starea nu ar fi restabilită B deoarece simptomele s-au manifestat deja.

Ritmul în care insuficienţa cardiacă se dezvoltă şi progresează poate fi foarte variabil şi, uneori, este dificil să se distingă stadiul C de stadiul D. Momentul şi necesitatea diferitelor evaluări diagnostice depind, prin urmare, de deciziile privind oportunitatea şi momentul intervenţiilor specializate (cum ar fi revascularizarea şi transplantul cardiac). De exemplu, o femeie tânără cu insuficienţă cardiacă decompensată rezultată din miocardită inflamatorie acută poate necesita un diagnostic complet şi sprijin circulator mecanic pentru a maximiza şansele de recuperare. În schimb, an

Pacientul vârstnic care are boală valvulară reumatică de lungă durată cu simptome stabile de insuficienţă cardiacă şi nu a fost supus unei terapii chirurgicale poate beneficia de urmărire clinică de rutină dacă nu există modificări intermediare ale semnelor şi simptomelor. Adesea neglijată este preferinţa pacientului cu privire la efectuarea testelor de diagnosticare şi diverselor medicale şi

intervenţiile chirurgicale, precum şi consecinţele clinice ale acestora. Acest lucru este deosebit de important la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată, ale căror opţiuni se pot limita la îmbunătăţirea calităţii faţă de durata vieţii.5

Când un pacient prezintă pentru prima dată o nouă insuficienţă cardiacă sau o insuficienţă cardiacă decompensată, identificarea şi corectarea unei cauze precipitante este foarte importantă (Caseta 35-1). În unele cazuri, acest lucru este evident (cum ar fi indiscreţia alimentară), dar în alte cazuri, poate fi mult mai subtil. Un substudiu prospectiv al unui studiu clinic amplu a demonstrat că cei mai frecventi factori precipitanţi ai exacerbărilor insuficienţei cardiace au fost nerespectarea restricţiei de sare (22%), infecţiile pulmonare (15%) şi aritmiile (13%). Mai alarmantă este prevalenţa cauzelor iatrogenice de decompensare, cum ar fi utilizarea de agenţi antiaritmici (15%) sau blocante ale canalelor de calciu (13%), sau reduceri inadecvate ale medicamentelor pentru insuficienţa cardiacă (10%).0 În plus, diferiţi factori precipitanţi pot avea, de asemenea, implicaţii diferite. De exemplu, rezultatele de la 00 la 90 de zile sunt mai slabe pentru decompensarea insuficienţei cardiace cauzate de ischemie sau agravarea funcţiei renale decât pentru cea cauzată de controlul slab al tensiunii arteriale sau aritmie (deoarece acestea din urmă sunt mai probabil să fie reversibile cu un tratament adecvat).7

Au fost depuse multe eforturi pentru a dezvolta o evaluare obiectivă a calităţii vieţii legate de sănătate în insuficienţa cardiacă, cum ar fi chestionarul Minnesota Living with Heart Failure8 (caseta 35-2) sau chestionarul Kansas City Cardiomyopathy9 (Tabelul 35-3). Aceste instrumente specifice bolii au fost dezvoltate pentru a îmbunătăţi măsurarea stării

de sănătate şi a calităţii vieţii; Constatarile ar ajuta medicii sa obtina o perspectiva asupra severitatii bolii sau pentru a cuantifica schimbarile in timp. Multe dintre acestea au fost utilizate în substudii ale studiilor clinice şi încep acum să fie încorporate în registrele standardizate ca parte a instrumentelor de evaluare a pacienţilor şi a măsurilor de performanţă.

Simptomele cardinale ale insuficienţei cardiace sunt dispneea (respiraţia scurtă) şi oboseala care apar fie în repaus, fie la efort, sau în ambele situaţii. Unii pacienţi pot atribui dispneea faptului că nu sunt „în formă" sau chiar „bătrâneţei". Mulţi pacienţi au trăit cu ea atât de mult timp încât nici măcar nu observă gradul de deteriorare lentă, dar constantă. În schimb, unii pacienţi prezintă iniţial edem pulmonar acut sever, care poate fi rareori confundat cu orice altă afecţiune. Majoritatea pacienţilor manifestă insuficienţă cardiacă undeva între aceste două extreme, iar cele mai recente actualizări ale ghidului au subliniat că manifestarea clinică poate fi congestie, lipsă de congestie sau lipsă de simptome.1 Ca şi în obţinerea oricărui istoric medical, multe dintre răspunsuri pot fi evidente doar experţilor şi majoritatea apar în conversaţii ocazionale privind activităţile vieţii de zi cu zi. Un bun exemplu este atunci când pacienţii sunt întrebaţi despre starea lor de lichide şi despre aportul de sare din dietă. Majoritatea pacienţilor insistă că au

**TABELUL 35—2 I Criterii de diagnostic pentru insuficienţa cardiacă în studiile bazate pe populaţie**

Criteriile Framingham*

**Criteriile Boston şi scorul clinic NHANES**

„Diagnosticul insuficienţei cardiace: sunt necesare două criterii majore sau unul major şi două criterii minore.

t Criteriile Boston pentru diagnosticul insuficienţei cardiace: „cert" (scor 8-12 puncte), „posibil" (scor 5-7 puncte) sau „improbabil" (scor < 4 puncte). Criteriile NHANES-1 pentru diagnosticul insuficienţei cardiace: scor > 3 puncte.

De la Rector, TS, Cohn, JN Evaluarea rezultatului pacientului cu chestionarul Minnesota Living with Heart Failure: fiabilitate şi validitate în timpul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al pimobendanului. Grupul de cercetare multicentric Pimobendan. Am HeartJ, 1992;124(4):1017-25.

NHANES, Sondaj Naţional de Sănătate şi Nutriţie.

a făcut toate eforturile pentru a reduce aportul de sodiu. Cu toate acestea, o revizuire atentă a obiceiurilor lor alimentare poate dezvălui altfel sau pur şi simplu ignoranţa clară a aportului alimentar încărcat cu sare. Sondarea în specific îi ajută adesea pe medici să înţeleagă mai bine condiţiile pacienţilor şi mediul lor imediat. Pacienţii pot fi, de asemenea, concentraţi asupra oricăror semne şi simptome anormale care pot fi atribuite insuficienţei cardiace sau efectelor secundare ale tratamentului. Relaţia bună cu pacienţii şi familiile acestora este vitală în obţinerea de informaţii cu privire la aderarea la sfaturile medicale şi la revizuirea abilităţilor de a oferi autoîngrijire adecvată.

Dispneea

Dispneea este conştientizarea incomodă a respiraţiei. Când apare în repaus sau la un nivel de activitate fizică la care nu este aşteptat, este anormal. Dispneea este un simptom nespecific care apare cu o mare varietate de tulburări cardiace, pulmonare şi peretelui toracic. De exemplu, poate rezulta şi din anxietate acută, insuficienţă coronariană acută şi anemie. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă pot manifesta diferite tipuri de dispnee, inclusiv dispnee de efort, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, dispnee în repaus şi, cu edem pulmonar acut, detresă respiratorie. O creştere a frecvenţei respiratorii (de obicei > 16 respiraţii/minut) însoţeşte de obicei dispneea şi poate semnala debutul decompensării acute a insuficienţei cardiace stabile.

Mecanismele dispneei, oboselii şi intoleranţei la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă nu sunt încă bine înţelese, în măsura în care nu sunt doar rezultatul creşterii presiunii capilare pulmonare în pană şi a scăderii debitului cardiac. plămânii pot suna clar la o proporţie substanţială a pacienţilor cu dificultăţi de respiraţie şi insuficienţă cardiacă.16

Toţi pacienţii cu insuficienţă cardiacă trebuie să fie interogaţi cu atenţie cu privire la pragul de debut al dispneei în timpul efortului.

**CASETA 35-1 Factori care pot precipita agravarea insuficienţei cardiace**

Ischemie sau infarct miocardic

Excesul de sodiu alimentar sau excesul de lichide Nerespectarea medicamentelor

Supraîncărcare iatrogenă de volum Hipertensiune arterială necontrolată Aritmie

Fibrilaţie atrială sau flutter

Tahiaritmii ventriculare

Bradiaritmii Condiţii comorbide

Febră, infecţii sau sepsis

Disfuncţie tiroidiană

Anemie

Insuficienţă renală

Deficienţe nutriţionale (cum ar fi deficienţa de tiamină)

Boli pulmonare (boală pulmonară obstructivă cronică, embolie pulmonară, hipoxemie)

Reducerea inadecvată a medicamentelor pentru insuficienţa cardiacă Efecte adverse ale medicamentelor

Alcool

Administrarea excesivă de agenţi inotropi negativi (cum ar fi blocante ^, blocante ale canalelor de calciu, agenţi antiaritmici)

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Tiazolidinedione şi alte medicamente care pot provoca retenţie de lichide

Corticosteroizi

**CASETA 35-2 Chestionarul Minnesota Living With Heart Failure**

Insuficienţa cardiacă v-a împiedicat să trăiţi aşa cum v-aţi dorit în ultima lună prin:

provoacă umflarea gleznelor, picioarelor etc.?

te face să stai sau să te întinzi să te odihneşti în timpul zilei?

vă îngreunează mersul pe jos sau urcatul scărilor?

vă îngreunează munca în casă sau în curte?

fă-ţi dificil locurile de plecare departe de casă?

iti ingreuna somnul noaptea?

vă face dificil să relaţionaţi sau să faceţi lucruri cu prietenii şi familia dvs.?

îţi face munca dificilă pentru a-ţi câştiga existenţa?

îngreunându-ţi distracţiile recreative, sporturile sau hobby-urile?

îngreunându-ţi activităţile sexuale?

te face să mănânci mai puţin din alimentele care îţi plac?

te fac să-ţi lipsească respiraţia?

te face obosit, obosit sau fără energie?

te face să stai într-un spital?

te costă bani pentru îngrijiri medicale?

vă oferă reacţii adverse de la medicamente?

te face să simţi că eşti o povară pentru familia sau prietenii tăi?

te face să simţi o pierdere a autocontrolului în viaţa ta?

te face sa te ingrijorezi?

vă este dificil să vă concentraţi sau să vă amintiţi lucruri?

te face sa te simti deprimat?

**TABELUL 35-3 I Chestionarul de cardiomiopatie Kansas City**

Vă rugăm să indicaţi cât de mult sunteţi limitat de insuficienţa cardiacă (respiraţie scurtă sau oboseală) în capacitatea dumneavoastră de a face următoarele activităţi în ultimele 2 săptămâni? (extrem de limitat, destul de puţin limitat, moderat limitat, uşor limitat, deloc limitat sau limitat din alte motive sau nu a făcut activitatea)

Îmbrăcaţi-vă

Duș/scăldat

Mers 1 bloc pe teren plan

Faceţi muncă în curte, treburile casnice sau căraţi cumpărături

Urcând o scări fără oprire

Grăbirea sau alergarea (ca pentru a prinde un autobuz)

*În comparaţie cu acum 2 săptămâni, s-au schimbat simptomele insuficienţei cardiace (respiraţie scurtă, oboseală sau umflarea gleznei)? (mult mai rău, puţin mai rău, neschimbat, puţin mai bine, mult mai bine, nu am avut simptome în ultimele 2 săptămâni)*

În ultimele 2 săptămâni, cât de mult v-au deranjat următoarele semne/simptome? (extrem de, destul de puţin, moderat, uşor, deloc deranjant; nu există astfel de semne/simptome)

Umflarea picioarelor, gleznelor sau picioarelor

Oboseală

Dificultăți de respirație

În ultimele 2 săptămâni, de câte ori ați avut umflarea picioarelor, gleznelor sau picioarelor când v-ați trezit dimineața? (în fiecare dimineață, de 3 sau de mai multe ori pe săptămână, dar nu în fiecare zi, de 1-2 ori pe săptămână, mai puțin de o dată pe săptămână, niciodată în ultimele 2 săptămâni)

În ultimele 2 săptămâni, în medie, de câte ori oboseala ți-a limitat capacitatea de a face ceea ce îți dorești? (tot timpul, de mai multe ori/zi, cel puțin o dată/zi, de 3 sau de mai multe ori/săptămână, dar nu în fiecare zi, de 1-2 ori/săptămână, mai puțin de o dată/săptămână, niciodată în ultimele 2 săptămâni)

În ultimele 2 săptămâni, în medie, de câte ori ați fost forțat să dormi stând pe un scaun sau cu cel puțin 3 perne pentru a vă sprijini din cauza dificultății de respirație? (în fiecare noapte, de 3 sau mai multe ori/săptămână, dar nu în fiecare zi, de 1-2 ori/săptămână, mai puțin de o dată/săptămână, niciodată în ultimele 2 săptămâni)

*Simptomele insuficienței cardiace se pot agrava din mai multe motive. Cât de sigur ești că știi ce să faci sau pe cine să apelezi dacă insuficiența cardiacă se agravează? (deloc sigur, nu foarte sigur, oarecum sigur, în mare parte sigur, complet sigur)*

Cât de bine înțelegeți ce lucruri puteți face pentru a preveni agravarea simptomelor insuficienței cardiace (de exemplu, să vă cântăriți, să urmați o dietă săracă în sare etc.)? (Nu înțeleg deloc, nu înțeleg foarte bine, înțeleg oarecum, în general înțeleg, înțeleg complet)

În ultimele 2 săptămâni, cât de mult ți-a limitat insuficiența cardiacă plăcerea de viață? (extrem de, destul de puțin, moderat, ușor, nelimitat)

Dacă ar trebui să-ți petreci restul vieții cu insuficiența cardiacă așa cum este acum, cum te-ai simți în legătură cu asta? (deloc mulțumit, în mare parte nemulțumit, oarecum mulțumit, în mare parte mulțumit, complet mulțumit)

În ultimele 2 săptămâni, cât de des te-ai simțit descurajat sau căzut la gunoi din cauza insuficienței cardiace? (tot timpul, de cele mai multe ori, ocazional, rar, niciodată)

Cât de mult îți afectează insuficiența cardiacă stilul de viață? Vă rugăm să indicați cum este posibil ca insuficiența dumneavoastră cardiacă să vă fi limitat participarea la următoarele activități în ultimele 2 săptămâni. (sever limitat, limitat destul de mult, moderat limitat, ușor limitat, nu a limitat deloc, nu se aplică sau nu a făcut din alte motive)

Hobby-uri, activități recreative

Lucrul sau efectuarea treburilor casnice

Vizitați familia sau prietenii din casa dvs

Relaţii intime cu cei dragi

De la Green, CP, Porter, CB, Bresnahan, DR, et al. Dezvoltarea şi evaluarea Chestionarului de cardiomiopatie din Kansas City: o nouă măsură a stării de sănătate a insuficienţei cardiace. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1245-1255.

**516 Ar trebui căutate exemple specifice despre cum şi când apare dispneea. Trebuie luat în considerare mecanismul dispneei. Dificultăţile de respiraţie pot fi cauzate de o boală pulmonară concomitentă sau de disfuncţia muşchilor respiratori.17 Se crede că creşterea impulsului ventilator sau hiperventilaţia la efort este o cauză comună a dispneei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă CH 35,18-21, dar mecanismul precis al dispneei nu a fost identificat. Mecanismul creşterii impulsului ventilator la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este multifactorial şi incomplet înţeles, dar poate fi legat de creşterea chemosensibilităţii periferice a muşchilor scheletici şi acumularea de acid lactic. Ambele pot duce la hiperpneea exerciţiului,22-23 care oboseşte pacientul în momente din ce în ce mai devreme ale exerciţiului. Acest concept este în concordanţă cu „ipoteza musculară", conform căreia dispneea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă începe de fapt în muşchii scheletici.22-23 Dispneea de efort poate apărea şi atunci când există o presiune de umplere a ventriculului stâng semnificativ crescută.**

Mecanisme multiple, complexe, sunt operative în producerea dispneei de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi, probabil, niciun mecanism nu este dominant. Cu toate acestea, răspunsul ventilator crescut la efort în insuficienţa cardiacă (cum ar fi creşterea frecvenţei respiratorii în raport cu cantitatea de efort) este corelat cu modificări hemodinamice,24 în timp ce absorbţia maximă de oxigen ventilator (Vo2) nu este. Conform teoriei dominante a răspunsului ventilator la efort crescut al insuficienţei cardiace, creşterile debitului de dioxid de carbon în raport cu consumul maxim de oxigen conduc la tamponarea bicarbonatului şi la acumularea de acid lactic.23 Acidul lactic se acumulează la niveluri relativ scăzute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi acţionează ca un stimul suplimentar pentru respiraţie. Această acumulare poate contribui, de asemenea, la senzaţia de dispnee. La unii pacienţi, există şi o creştere a spaţiului mort al căilor respiratorii din cauza perfuziei reduse a ţesutului pulmonar ventilat, ceea ce duce la schimbul ineficient de gaze. În ciuda acestui fapt, concentraţia arterială de dioxid de carbon este condusă la niveluri scăzute în timpul exerciţiilor de vârf la majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Conform „ipotezei musculare" a dispneei de efort, chemoreceptorii periferici (adică muşchiul scheletic) sunt stimulaţi de niveluri mai mari de oxigen arterial şi concentraţii de dioxid de carbon în insuficienţa cardiacă, ceea ce duce la supraactivarea ergoreflexelor.25 Această supraactivare creşte atât impulsul ventilator, cât şi activitatea sistemului nervos simpatic. Antrenamentul fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă poate reduce activitatea exagerată de ergoreflex şi, prin urmare, poate îmbunătăţi răspunsul la efort.26 În mod clar, dispneea de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este complexă, multifactorială şi nu doar un rezultat al presiunilor de umplere crescute. Mecanismele de control reflex care implică inima, plămânii, creierul şi muşchii scheletici şi o acumulare de acid lactic în muşchii care lucrează sunt probabil implicate; ar duce la un răspuns ventilator crescut la efort.

## Oboseală

Ca şi în cazul dispneei, mecanismul de oboseală la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este incert. Oboseala cardiacă s-a presupus a fi pur şi simplu un rezultat al debitului cardiac scăzut, dar din 2000, a devenit clar că anomaliile muşchilor scheletici şi alte afecţiuni comorbide noncardiace, cum ar fi anemia, pot contribui la oboseală. Anomaliile fosfaţilor de mare energie în muşchii scheletici ai pacienţilor cu insuficienţă cardiacă sunt bine documentate (vezi şi capitolul 19),27-31 chiar şi în prezenţa fluxului sanguin regional normal.29 Oboseala musculară este legată de depleţia anormală a fosfocreatinină, acidoză sau ambele în muşchiul care lucrează. Regenerarea anaerobă a adenozin trifosfat (ATP) este afectată în muşchii scheletici ai pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Există, de asemenea, o schimbare în distribuţia fibrelor: procentul fibrelor Ilb cu contracţie rapidă, glicolitice, uşor obosibile este crescut.27 Pacienţii cu insuficienţă cardiacă prezintă modificări histologice majore ale muşchilor scheletici şi modificări biochimice,32 inclusiv dezvoltarea atrofiei muşchilor scheletici.33. oboseala generează inactivitate suplimentară, ceea ce duce la o decondiţionare suplimentară şi la o grad mai mare de dizabilitate. În stadiile târzii ale insuficienţei cardiace, debitul cardiac scăzut şi anemia asociată bolilor cronice contribuie probabil şi la oboseală. Pacienţii care sunt ambulatori cu insuficienţă cardiacă ar trebui încurajaţi să rămână activi din punct de vedere fizic,37,38, iar participarea la un program de antrenament structurat poate îmbunătăți toleranţa la efort39-41.

## Alte simptome ale insuficienţei cardiace

Un pacient ocazional cu insuficienţă cardiacă prezintă palpitaţii, ameţeli sau chiar sincopă sinceră. Din experienţa autorilor, acest lucru este neobişnuit. Cu toate acestea, blocul cardiac, aritmiile cu colaps circulator sau chiar fibrilaţia atrială sau bătăile premature pot fi o trăsătură de prezentare a insuficienţei cardiace, care este mai ales frecventă în afecţiuni specifice, cum ar fi miocardita acută, cardiomiopatia sarcoidă sau boala Chagas. Durerea în cadranul superior drept cauzată de congestie hepatică acută sau de saţietate precoce poate fi un alt simptom prezent. Simptomele de prezentare suplimentare pot include angina pectorală nocturnă, pierderea în greutate (creşterea în greutate este mai frecventă) şi tuse. Alte semne şi simptome de insuficienţă cardiacă sunt de obicei prezente. Uneori, simptomele insuficienţei cardiace sunt mai subtile şi sunt adesea diagnosticate greşit ca „bronşită" (tuse uscată productivă), „astm" (suier datorat astmului cardiac) sau „insomnie" (respiraţia Hunter-Cheyne-Stokes). Multe anomalii endocrine pot fi asociate cu insuficienta cardiaca si pot fi tratate. La persoanele asimptomatice nu este neobişnuit ca cardiomegalia să fie diagnosticată pe o radiografie toracică de rutină sau ca blocul de ramură stângă sau aritmia să fie detectată pe o electrocardiogramă; ambele situaţii sunt precursoare ale dezvoltării insuficienţei cardiace şi a disfuncţiei cardiace.

## EVALUAREA CLINICĂ A SEMNELOR DE PREZENTARE: EXAMENUL FIZIC

O examinare fizică atentă este întotdeauna justificată în evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Scopul examinării este de a ajuta la determinarea cauzei şi severităţii insuficienţei cardiace. Obţinerea de informaţii suplimentare despre profilul hemodinamic,

documentarea răspunsului la terapie şi determinarea prognosticului sunt obiective suplimentare importante ale examenului fizic.

Inspecţia generală a pacientului

Diagnosticul de insuficienţă cardiacă este relativ simplu prin istoricul medical simplu şi examenul fizic. Nu este neobişnuit ca un medic cu experienţă să simtă severitatea sindromului de insuficienţă cardiacă în primele minute de la intrarea în camera de examinare, la întâlnirea cu pacientul şi la observarea pacientului cu atenţie. Pacienţii spitalizaţi au adesea o respiraţie dificilă sau inconfortabilă. Este posibil să nu reuşească să termine o propoziţie din cauza lipsei de aer. Starea culcat poate fi dificilă din cauza ortopneei. Uneori sunt observate semne respiratorii alterate, cum ar fi tusea, respiraţia Hunter-Cheyne-Stokes şi cianoza. Cianoza periferică, care este limitată la pielea expusă, indică de obicei o perfuzie inadecvată sau un debit cardiac scăzut. Spre deosebire de aceasta, cianoza centrală este mai puţin frecventă, dar când apare, se găseşte predominant în limbă, uvulă şi mucoasa bucală; prezenţa acestuia indică şunt intracardiac sau intrapulmonar. Unii pacienţi prezintă caşexie, un aspect deosebit de sărac

semn de prognostic. Prezenţa edemului periferic sever şi a ascitei sunt evidente la inspecţia vizuală.

Examinarea pulsului arterial este foarte importantă. Trebuie remarcată absenţa impulsurilor, precum şi caracterul pulsului detectat. Pulsus alternans (o bătaie puternică care alternează cu o bătaie slabă), deşi neobişnuit, este practic diagnostic pentru insuficienţa cardiacă avansată severă. Pulsus paradoxus (o diminuare substanţială a amplitudinii pulsului arterial în timpul inspiraţiei) se găseşte în tamponada pericardică. Se confirmă de obicei prin măsurarea atentă a tensiunii arteriale în timpul fazelor de inspiraţie şi expiraţie. Pulsus paradoxus este de asemenea observat la o pacientă ocazională cu astm bronşic sever, embolie pulmonară, sarcină sau obezitate marcată şi la pacienţii cu sindromul venei cave superioare. Pacienţii cu stenoză aortică pot avea o creştere a pulsului carotidian diminuată, în timp ce pacienţii cu insuficienţă aortică cronică severă manifestă pulsuri accentuate şi o serie de constatări legate de un volum sistologic mare. Pulsurile periferice pot fi absente la pacienţii cu coarctaţie a aortei. Prin urmare, o evaluare amănunţită a pulsurilor este întotdeauna justificată.

Evaluarea stării volumului pacientului

Caracteristicile pertinente ale examenului fizic cardiac, cum ar fi distensia venoasă jugulară şi congestia tisulară, sunt deosebit de importante în evaluarea precisă a pacientului cu insuficienţă cardiacă. Poate fi utilă dihotomizarea semnelor de insuficienţă cardiacă ca cele de supraîncărcare de volum şi cele de debit cardiac scăzut (vezi Figura 35-3).42 Semnele de supraîncărcare de volum includ creşterea distenţiei venoase jugulare, unde V proeminente, ritm cardiac de galop (sau al treilea zgomot cardiac [S3]), raluri şi revărsat pleural, anasarca, ascită şi edem. Ocazional, este prezentă organomegalie specifică; exemplele includ

ficatul mărit şi uneori sensibil, splina mărită (rar) şi cardiomegalie. Conform studiului Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE)43, prezenţa ortopneei şi a creşterii distenţiei venoase jugulare poate fi utilă pentru detectarea presiunilor de umplere intracardiacă crescute, în timp ce o evaluare globală a perfuziei inadecvate („profilul rece") poate fi utilă pentru detectarea indicelui cardiac redus.

În ciuda utilizării istorice a termenului de insuficienţă cardiacă congestivă, nu este neobişnuit ca pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată să nu demonstreze în mod constant nicio dovadă de supraîncărcare de volum.16 Din motive neclare, astfel de pacienţi nu

par să reţină cantităţi semnificative de sare şi apă; prin urmare, 517 sunt supuşi supradiurezei, ceea ce duce în unele cazuri la azotemie prerenală. Pacienţii trebuie examinaţi în timp ce sunt întinşi, cu capul înclinat la 45 de grade. Medicul njj] ar trebui să examineze un pacient din partea dreaptă a pacientului (tradiţia osleriană). Cea mai importantă evaluare a stării volumului este examinarea atentă a presiunii CH 35 venoase jugulare; din nefericire, aceasta este oarecum o artă pierdută.16-44-45 Este important de înţeles că presiunea venoasă jugulară reflectă adesea presiunile de umplere din stânga şi din dreapta, dar că un număr substanţial de pacienţi cu insuficienţă cardiacă au presiuni de umplere intracardiacă relativ normale şi nu există vene de gât dilatate. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară, presiunea venoasă jugulară poate fi normală atunci când pacientul este întins cu capul înclinat la 45 de grade, dar se ridică la niveluri anormale cu compresie în cadranul superior drept. Acesta este denumit reflux hepatojugular. Pentru a provoca acest semn, cadranul superior drept trebuie comprimat ferm, treptat şi continuu timp de 1 minut, în timp ce venele gâtului sunt observate. Prezenţa refluxului hepatojugular care se disipează foarte lent la eliberarea presiunii mâinii este un semn că presiunile de umplere intracardiacă sunt crescute anormal.46

În ciuda lipsei frecvente de plângeri abdominale, unii pacienţi acumulează lichid sub formă de ascită sau edem visceral. Examinarea abdomenului trebuie efectuată pentru a determina prezenţa ascitei, hepatosplenomegaliei sau a ficatului pulsatil, sensibil. Splenomegalia este rară în insuficienţa cardiacă. Cu toate acestea, hepatomegalia este frecventă, iar congestia acută poate duce la sensibilitate destul de severă în cadranul superior drept, care imită colecistita. Ocazional, pacienţii cu decompensare acută şi durere severă în cadranul superior drept pot merge chiar la sala de operaţie pentru colecistectomie cu suspiciunea de colecistită acută, unde problema reală se constată a fi congestia hepatică acută. Nivelurile transaminazelor hepatice sunt adesea crescute în timpul congestiei pasive acute, iar în insuficienţa cardiacă dreaptă severă, nivelurile factorilor de coagulare şi bilirubina totală pot fi crescute. Creşterea presiunii intra-abdominale a fost recunoscută la pacienţii cu congestie şi insuficienţă cardiacă decompensată, ceea ce ilustrează în continuare dovezile şi impactul hemodinamic al congestiei abdominale.47

Pot fi prezente pulsaţii precordiale normale, hiperdinamice sau susţinute. Cardiomegalia tinde să deplaseze punctul de impuls maxim, care este susţinut şi în cazurile de hipertrofie

severă a ventriculului stâng. Examenul fizic al pulsaţiei precordiale este însă inadecvat pentru evaluare

NU Da

Perfuzie scăzută în repaus

**Dovezi posibile de perfuzie scăzută:**

Presiune îngustă a pulsului Extremităţilor răcoritoare

somnorosă/obtunded cu inhibitor ECA

Sodiu seric scăzut. Disfuncţie renală

**FIGURA 35-3 Prezentarea clinică a sindromului de insuficienţă cardiacă acută bazată pe congestie şi perfuzie. (Din Nohria, A., Lewis E., Stevenson, LW (2002).**

Managementul medical al insuficienţei cardiace avansate. JAMA, 287, 628-640.)

**518 gradul de disfuncţie ventriculară stângă. La unii pacienţi, un al treilea zgomot cardiac este audibil şi palpabil la vârf. Pacienţii I cu ventriculi drepti măriţi sau hipertrofiaţi pot avea un impuls parasternal stâng susţinut şi prelungit care se extinde pe tot parcursul sistolei.**

Un al treilea zgomot cardiac (sau ritmul galopului) este cel mai frecvent prezent CH 35 la pacienţii cu suprasolicitare de volum care au tahicardie şi tahipnee. Poate fi absentă la mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă avansată, dar prezenţa unui al treilea zgomot cardiac poate semnifica compromis hemodinamic sever.48 Suflurile de insuficienţă mitrală şi tricuspidiană sunt prezente frecvent la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată, deşi regurgitarea severă este frecvent prezentă în absenţa unui suflu audibil. Prezenţa distensiei venoase jugulare şi a unui al treilea zgomot cardiac implică un prognostic nefavorabil49 şi progresia bolii50 şi trebuie întotdeauna căutate şi înregistrate în note.

Interesant este faptul că semnele de congestie pulmonară (cum ar fi rale, edem pulmonar şi presiune venoasă jugulară crescută) sunt frecvent absente chiar şi la pacienţii cu presiune crescută a capilarului pulmonar.16 Similar pacienţilor cu stenoză mitrală de lungă durată, pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică, severă au tendinţa de a avea un drenaj limfatic robust al spaţiilor interstiţiale pulmonare. Absenţa ralelor nu exclude edemul pulmonar iminent şi uneori pot fi necesare măsurători hemodinamice directe. În schimb, tahipneea (şi în unele cazuri extreme, hipoxia) este adesea asociată cu o congestie pulmonară semnificativă.

O creştere a volumului circulant este adesea asociată cu dovezi de activitate adrenergică excesivă. Aceste dovezi includ diaforeza, tahicardia, paloarea şi răceala extremităţilor. Sistemul nervos adrenergic este activat în mod similar în timpul debitului cardiac scăzut. Ameliorarea congestiei este întotdeauna un obiectiv principal important în managementul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică; astfel identificarea stării de suprasarcină de volum este o etapă critică în examinarea fizică.51

Semne ale debitului cardiac scăzut

Pacienţii aflaţi într-o stare de debit scăzut pot prezenta o mare varietate de semne clinice (de la piele rece, uscată, paloare sau cianoză periferică până la culoarea, căldura şi aspectul normal). În unele cazuri, pulsurile pot fi diminuate şi tensiunea arterială poate fi scăzută cu o presiune îngustă a pulsului. Unii pacienţi nu prezintă practic niciun semn de flux sanguin inadecvat, în ciuda unui debit cardiac scăzut. Ele pot fi alerte şi receptive din punct de vedere cognitiv, în ciuda scăderii extreme a indicelui cardiac (adică, <1,5 L/min/m2). Această constatare este probabil legată de capacitatea remarcabilă a corpului de a redistribui fluxul către organele vitale (inclusiv creierul) în prezenţa unui debit cardiac foarte scăzut. În contrast, cu şoc cardiogen acut (de exemplu, infarct miocardic acut), pacienţii pot dezvolta piele rece, paloare, modificări ale stării mentale sau deficite cognitive, oligurie, cianoză periferică şi hipotermie. Pulsus alternans, dacă este prezent, este practic patognomonic al unei stări de eficienţă scăzută52, dar este observat mai des la pacienţii cu boli terminale. Tahicardia compensatorie (în special la pacienţii tineri) şi tensiunea

arterială scăzută sunt mai frecvente în stabilirea semnelor şi simptomelor profunde ale insuficienţei cardiace şi sunt îngrijorătoare în stările cu debit scăzut. Evaluarea clinică a perfuziei inadecvate poate produce constatări rezonabil de precise.43

Semne de Caşexie (vezi şi Capitolul 21)

Importanţa caşexiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal sever este în prezent subiectul unor cercetări intense.53-54 Se crede că pierderea neintenţionată în greutate şi caşexia prevestesc un prognostic foarte prost. Deşi mecanismul caşexiei nu este pe deplin înţeles, acesta poate fi legat de diferite citokine, inclusiv factorul de necroză tumorală a, ale cărui niveluri sunt cunoscute a fi crescute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu prognostic slab.55

## EVALUARE DE LABORATOR A PACIENTULUI CU INSUFICIENTIA CARDIACA

După cum se arată în tabelele 35-4 şi 35-5, sensibilitatea diagnostică şi specificitatea istoricului clinic şi a examenului fizic pentru diagnosticarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă sunt relativ slabe. Din acest motiv, testele de laborator şi-au asumat un rol din ce în ce mai mare în stabilirea diagnosticului de insuficienţă cardiacă.

Evaluare biochimică: testarea biomarkerilor (vezi şi capitolul 37)

Se recomandă ca pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu debut nou să fie supuşi unei baterii de teste de laborator de rutină atunci când afecţiunea este diagnosticată pentru prima dată. Acest lucru este recomandat şi pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică şi decompensare acută, când există o modificare a intervenţiei terapeutice, sau în monitorizarea periodică a stabilităţii clinice. Foarte des, un panou metabolic de bază care include măsurarea electroliţilor şi a markerilor renali este util, uneori cu teste suplimentare ale funcţiei tiroidiene sau hepatice sau măsurarea markerilor de control glicemic sau lipidic.56-57 Recunoaşterea anemiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au un prognostic prost a determinat şi evaluarea periodică a nivelului hemoglobinei, dar unii pacienţi pot avea profiluri reversibile58 şi anormalităţi ale fierului.

Mai mulţi biomarkeri cardiaci pot furniza informaţii de diagnostic şi prognostic incremental, cum ar fi peptida natriuretică (BNP) (creier) şi troponina cardiacă.59 BNP şi fragmentul său amino-terminal (NT-proBNP) în special au oferit o utilitate importantă de diagnostic pentru insuficienţa cardiacă în cadrul clinic acut (Figura 35-4). Există încă studii clinice în curs de desfăşurare pentru a determina caracterul adecvat al utilizărilor lor în terapia de ghidare, deoarece studiile clinice care susţin medicamentele şi dispozitivele au primit aprobarea lor înainte de adoptarea pe scară largă a testării biomarkerilor. Testarea markerilor de inflamaţie (cum ar fi viteza de sedimentare a eritrocitelor, proteina C reactivă sau alţi markeri specifici de boală reumatologică) poate fi uneori utilă în demascarea miocarditei sau a altor cauze inflamatorii, dar măsurătorile de rutină nu au fost încă adoptate. acest punct. Alţi biomarkeri măsuraţi în mod obişnuit indică funcţia renală

(nivelurile de azot din ureea din sânge şi creatinina serică), echilibrul electrolitic (nivelul de sodiu şi potasiu), procesul oxidativ (nivelul de acid uric), funcţia hepatică (nivelul total de bilirubină, nivelul aminotransferazei, timpul de protrombină) şi starea hematologică (hemoglobina, lăţimea distribuţiei globulelor roşii); majoritatea sunt indicatori prognostici importanţi ai severităţii bolii. Utilizarea evaluării biomarkerilor cardiaci în insuficienţa cardiacă este discutată în continuare în capitolul 37.

Evaluare electrocardiografică: Electrocardiografie

Evaluarea electrocardiografică rămâne un test de laborator valoros şi disponibil pe scară largă pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. O electrocardiogramă trebuie obţinută şi studiată în mod obişnuit pentru dovezi ale modificărilor structurale subiacente (de exemplu, hipertrofie ventriculară stângă, infarcte miocardice anterioare), pentru anomalii de ritm ca cauză sau consecinţă a decompensării insuficienţei cardiace (de exemplu, fibrilaţie atrială, bătăi ectopice frecvente sau alte aritmii susţinute, cum ar fi blocuri de aritmie sau abducţie de ramuri abundente). întârzieri de conducere intraventriculară) care pot duce la asincronie electrică. În mod frecvent, monitorizarea Holter sau monitorizarea evenimentelor pot ajuta la detectarea unor astfel de anomalii.

Intervalul QT trebuie remarcat deoarece multe tipuri de terapie pot prelungi şi mai mult intervalul QT şi pot provoca aritmii letale. La pacienţii care au fost supuşi terapiei de resincronizare cardiacă (CRT), modificările acute ale complexului sau structurii QRS pot semnifica, de asemenea, modificări de ritm sau de programare subiacente (deşi astfel de modificări pot duce sau nu la inversarea remodelării cardiace şi nu sunt o condiţie prealabilă pentru ameliorarea simptomatică). Prezenţa bătăilor ectopice, deşi benigne în majoritatea cazurilor, poate duce şi la insuficienţă cardiacă atunci când sarcina este mare.

Evaluare morfologică: radiografia toracică, ecocardiografia şi imagistica prin rezonanţă magnetică (vezi şi capitolul 36)

Autorii consideră că radiografia toracică rămâne importantă în evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Dovezile radiografice ale congestiei pulmonare pot preceda prezenţa raliilor. Examinarea atentă a dimensiunii şi formei cardiace, precum şi a vascularizaţiei pulmonare, rămâne parte a evaluării de rutină a tuturor pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. La beneficiarii implantării CRT, vederile posteroanterioare şi laterale ale radiografiilor toracice pot ajuta la determinarea stării inadecvate.

Din Harlan WR, Oberman A, Grimm R, et al. Insuficienţa cardiacă congestivă cronică în boala coronariană: criterii clinice. Ann Intern Med 1977;86:133-138.

poziţionarea derivaţiei ventriculare care poate contribui la simptome persistente (Figura 35-5).

Evaluarea ecocardiografică rămâne un instrument de diagnostic esenţial pentru evaluarea structurii şi funcţiei cardiace. Accentul a fost în mod tradiţional pe fracţia de ejecţie a ventriculului stâng, iar gradul de dilatare (sau hipertrofie) a camerei subiacente poate fi trecut cu vederea. De fapt, rareori se recunoaşte că estimarea volumului stroke efectiv (adică, fracţia de ejecţie în raport cu volumul diastolic final al ventriculului stâng) este mai adecvată pentru a determina dacă semnele şi simptomele pot fi explicate de cauze cardiace. Prin urmare, dimensiunea camerei este un indicator important al progresiei compensatorii a bolii şi al tendinţei de recuperare pe termen lung. Alte aspecte ale dilatării camerei pot duce la regurgitare valvulară (din dilatarea inelară) sau asincronie mecanică din întârzierile prelungite ale conducerii interventriculare şi intraventriculare. Estimările studiului Doppler ale presiunii sistolice în ventricul drept sau artera pulmonară sunt surogate utile pentru măsurătorile hipertensiunii pulmonare. Modelele Doppler ale fluxului venei mitrale, tricuspidiene şi pulmonare pot oferi estimări ale presiunilor intracardiace şi ale stadializării diastolice, iar indicii Doppler tisulare pot caracteriza anomaliile miocardice legate de disfuncţia diastolică şi fiziologia restrictivă.

Utilitatea clinică a evaluării disincroniei mecanice rămâne dezbătută. Mărirea atriului stâng şi hipertrofia ventriculară stângă sunt constatări frecvente în insuficienţa cardiacă diastolică, în timp ce obstrucţia căii de evacuare a ventriculului stâng (în repaus sau provocată de nitritul de amil), cauzată de hipertrofia asimetrică a septului sau de mişcarea anterioară sistolica a foiţei mitrale, poate apărea în cadrul cardiomiopatiei hipertrofice. Prezenţa trombului în apendicele ventricularului stâng sau atriul stâng sau apendicele atriului stâng poate fi un indicator surogat al stării scăzute a debitului cardiac şi ar trebui să justifice o evaluare agresivă. Prezenţa anomaliilor de mişcare a peretelui sau a anomaliilor structurii şi performanţei cardiace sunt semne distinctive evidente ale insuficienţei cardiace în stadiul B. Acest subiect este discutat în continuare în capitolul 36.

Imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) a fost considerabil utilă în evaluarea morfologică şi funcţională a inimii. În prezent, însă, această tehnologie este folosită în principal pentru a obţine informaţii suplimentare. RMN cardiac, ca şi ecocardiografia, necesită vizualizare în mai multe planuri oblice ale inimii. Tehnicile imagistice sunt concepute pentru a face sângele întunecat sau luminos şi pentru a descrie diferite aspecte ale mişcării, fluxului şi perfuziei (Figura 35-6). Au fost utilizate diferite tehnici pentru evaluarea funcţiei cardiace cu RMN. Magnetic nou

Notă: PPV = valoare predictivă pozitivă, NPV = valoare predictivă negativă.

A tăia calea,

Notă: PPV = valoare predictivă pozitivă, NPV = valoare predictivă negativă.

**FIGURA 35-4 Curbele caracteristice operatorului receptor pentru acurateţea diagnosticului pentru peptida natriuretică de tip B (BNP) (stânga) şi peptida natriuretică de tip amino-terminală pro-B (NT-proBNP) (dreapta). CHF, insuficienta**

**cardiaca congestiva; Ve, ventilaţie; Vco2, producţie de dioxid de carbon. (Stânga, De la Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, şi colab. Măsurarea rapidă a peptidei natriuretice de tip B în diagnosticul de urgenţă al insuficienţei cardiace. N Engl J Med 2002;347:1 61-1 67. Dreapta, De la Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin N-terminal de investigaţie şi colab. studiul Departamentului de Urgenţă (PRIDE) Am J Cardiol 2005;95:948-954.)** **Copyright © (2011) Asociaţia Medicală Americană. Toate drepturile rezervate.**

**FIGURA 35-5 Plasarea corespunzătoare a derivaţiilor (săgeţi) pentru terapia de resincronizare cardiacă în radiografia toracică.**

secvenţele de rezonanţă permit studiul mişcării cardiace (marcajul miocardic, viteza fluxului sanguin (metoda de contrast de fază) şi cicatricile miocardice (tehnica de îmbunătăţire tardivă), iar modelele specifice pot indica prezenţa bolilor infiltrative (cum ar fi amiloidoza, sarcoidoza, hemacromatoza) sau miocardita (vezi şi capitolul 36).

Evaluare ischemică: viabilitatea miocardică şi anatomia coronariană (vezi capitolele 23 şi 36)

Boala coronariană este cauza insuficienţei cardiace la aproximativ două treimi dintre pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng şi până la o treime dintre pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică suferă de dureri toracice care imită angina (vezi şi capitolul 23). eşec workup.61-62

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică şi boală coronariană severă au, prin definiţie, cardiomiopatie ischemică, iar în unele cazuri această reducere a funcţiei miocardice poate fi îmbunătăţită prin intervenţie coronariană percutanată (PCI) sau revascularizare chirurgicală. Majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă ar trebui consideraţi candidaţi pentru angiografia coronariană diagnostică pentru a determina dacă este prezentă o boală coronariană semnificativă, în special la pacienţii pentru

cărora revascularizarea este adesea foarte benefică. Acest lucru rămâne în mod clar foarte controversat deoarece o astfel de procedură invazivă poate să nu fie necesară la majoritatea pacienţilor cu un istoric clinic bun şi la care suspiciunea clinică de insuficienţă cardiacă este scăzută din cauza lipsei factorilor de risc cardiovascular. Cu toate acestea, boala coronariană poate să nu fie uşor de prezis din istoricul medical, rezultatele examinării fizice şi ecocardiogramă.63 Pentru un pacient care are angină pectorală şi insuficienţă cardiacă, se poate face un argument şi mai convingător pentru efectuarea angiografiei coronariene diagnostice. Pe de altă parte, boala coronariană severă şi funcţia ventriculară stângă redusă sunt prezente, dar simptomele anginoase sunt minime, demonstrarea viabilităţii miocardice este de o importanţă capitală (şi este discutată în capitolul 37). De asemenea, evaluarea diagnostică pentru boala coronariană oferă doar un „instantaneu" în momentul evaluării, iar bolile aterosclerotice pot progresa în timp, ducând la ischemie progresivă.

În cazul RMN cardiac, evaluarea viabilităţii miocardice este de cea mai mare importanţă pentru a detecta miocardul ischemic, dar viabil, pentru potenţiale intervenţii terapeutice. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, dintre care 60% până la 70% suferă de boală coronariană, aceste tehnici sunt utile pentru stratificarea terapeutică şi prognostică. RMN-ul cu amplificare tardivă a devenit un instrument pentru determinarea dimensiunii leziunii la pacienţii cu infarct miocardic. Relaţia spaţială şi temporală măsurată prin absorbţia şi eliberarea diferenţială a materialului de contrast în ţesutul viabil faţă de ţesutul cicatricial poate furniza locaţia, precum şi întinderea cicatricii.

Evaluare funcţională: Testare de efort cardiopulmonar (vezi capitolul 57)

Pentru multe activităţi din viaţa de zi cu zi, o cerinţă fundamentală este capacitatea de a efectua muncă aerobă. Capacitatea funcţională este de obicei măsurată în echivalenţi metabolici (MET) unde 1 MET reprezintă 3,5 ml de O2/kg/min. Testul de efort este un instrument valoros în diagnosticul şi evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă38 (Tabelul 35-6). S-a recunoscut de mult timp că istoricul simplu şi examenul fizic, precum şi diferitele sisteme subiective de clasificare funcţională, pot fi prea nespecifice şi relativ insensibile. Prin urmare, testarea la efort poate adăuga o precizie substanţială în evaluarea iniţială a pacientului cu insuficienţă cardiacă. Acest lucru este valabil mai ales atunci când

transplantul cardiac este o consideraţie sau când sunt necesare informaţii cantitative privind evaluarea dizabilităţii unui pacient individual.

Scopul principal al testului de efort metabolic este de a determina în mod obiectiv starea funcţională şi prognosticul pacientului (vezi şi capitolul 57). Testarea de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă a fost aplicată pentru prima dată pe scară largă la sfârşitul anilor 1970 pentru a testa răspunsul pacienţilor la diferite terapii medicamentoase.13 Deşi a devenit evident că răspunsul efortului la terapia medicamentoasă pe termen scurt nu este predictiv pentru eficacitatea medicamentului pe termen lung64, din aceste studii au apărut informaţii utile cu privire la modul de măsurare a gradului de dizabilitate mai precis. Mai recent, testarea la efort a fost folosită pentru a evalua severitatea insuficienţei cardiace şi pentru a ajuta la determinarea prognosticului pentru pacienţii individuali. În retrospectivă, a devenit clar că măsurătorile Vo2 de vârf şi panta raportului dintre ventilaţie (Ve) şi producţia de dioxid de carbon (Vco2) (Ve/Vco2) sunt predictori puternici de prognostic. S-a demonstrat, de asemenea, că îmbunătăţirea în serie a vârfului Vo2, fie ca răspuns la terapie, fie care apare spontan, are valoare prognostică.65 Cu toate acestea, panta Ve/Vco2 rămâne cel mai puternic predictor al prognosticului, mai bine chiar decât vârful Vo2.66 Utilitatea estimării debitului cardiac în timpul testelor standard de efort metabolic este sub investigaţie intensă.67

Testele de efort metabolic sunt utile pentru a determina dacă inima sau plămânii cauzează dispneea. Ventilaţia crescută (Ve) în ceea ce priveşte producţia de dioxid de carbon este o constatare distinctă a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă66-68 (Figura 35-7). Panta raportului Ve/Vco2 oferă informaţii prognostice importante, poate chiar mai mult decât Vo2.68-69 Cu toate acestea, creşterea pantei Ve/Vco2 observată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este nespecifică70; poate fi de asemenea anormal de abruptă la pacienţii cu boală pulmonară primară.71

Evaluarea capacităţii funcţionale se realizează de obicei pe o bandă de alergare motorizată sau pe un ergometru pentru bicicletă staţionară. Capacitatea functionala poate fi estimata sau masurata direct prin metode de schimb de gaze (Vo2) de la cel mai inalt nivel de lucru atins. Estimările capacităţii funcţionale, cum ar fi durata exerciţiului, sunt mai puţin fiabile decât măsurătorile directe ale schimbului de gaze. Vârful Vo2 şi pragul de ventilaţie anaerobă sunt

foarte reproductibil şi de aceea recomandat pentru evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.38 Vo2 maximă este standardul utilizat în prezent de majoritatea laboratoarelor. Cu toate acestea, testul de efort maxim are limitări bine-cunoscute în stabilirea insuficienţei cardiace.72 Deoarece pacienţii au în general un nivel redus de activitate fizică, vârful Vo2 poate să nu fie un indicator relevant al capacităţii de efort zilnic. Testele de mers pe jos de 6 minute sau cu navetă, pe de altă parte, sunt mai simple şi nu necesită echipament special.73-74 Simpla evaluare a duratei exerciţiului poate oferi, de asemenea, informaţii importante de prognostic. Cu toate acestea, este controversat dacă aceste teste de efort

submaximale sunt predictori precisi de prognostic75-76, în măsura în care rezultatele pot depinde de motivaţia pacientului şi de entuziasmul operatorului. Punctul de prag aerobic este, totuşi, insensibil la motivaţia pacientului. În acest sens, testarea la efort submaximală poate fi un test ideal al capacităţii de activitate zilnică, dar nu există un acord uniform asupra modului de realizare cel mai bine. O primă utilizare a testelor de efort metabolic este în evaluarea pacienţilor pentru transplant de inimă. Un vârf de Vo2 de peste 14 ml/kg/min este considerat „prea bine" pentru transplant în multe centre.77 Deoarece această informaţie a fost derivată de la o populaţie relativ în vârstă înainte de utilizarea pe scară largă a blocantelor P-adrenergice, acest criteriu a pus unele probleme indivizilor mai tineri, la care capacitatea funcţională extrem de slabă nu este sub acest interval de limită. În cele mai recente ghiduri despre insuficienţa cardiacă avansată78, criteriile au fost, prin urmare, rafinate pentru a include o comparaţie prezisă în funcţie de vârstă şi sex, iar un Vo2 maxim de peste 50% din normalul prezis este acum adesea considerat ca fiind afectat până la punctul în care ar putea fi luat în considerare transplantul cardiac.

Informaţiile suplimentare din testul de efort includ răspunsul cronotrop la efort, care indică o activare parasimpatică anormală, o caracteristică bine descrisă a insuficienţei cardiace.79 Revenirea anormală a activităţii parasimpatice după efort (adică reducerea ritmului cardiac la 12 bătăi sau mai puţin la 1 minut după încetarea exerciţiului) este, de asemenea, anormală la mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă.

Evaluare hemodinamică: cateterism cardiac

În anumite circumstanţe individuale, poate fi prudent să se ia în considerare evaluarea şi monitorizarea hemodinamică invazivă ca parte a evaluării clinice a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Acesta a fost modul predominant de cuantificare a bolii în timpul dezvoltării antagoniştilor neurohormonali. Principala schimbare în practică a avut loc ca urmare atât a scăderii interesului pentru utilizarea terapiilor vasoactive intravenoase, cât şi a preocupărilor crescânde cu privire la lipsa unui beneficiu (sau chiar rău) pe termen lung în utilizarea unor astfel de strategii.

Rezultatele studiului ESCAPE au clarificat într-o oarecare măsură utilitatea monitorizării invazive.80 În prezent,

Pacienţii care se descurcă prost cu congestie severă, ascită, anasarca sau semne şi simptome evidente de debit cardiac scăzut ar putea fi luaţi în considerare pentru spitalizare cu monitorizare hemodinamică. Când se suspectează o fiziologie constrictivă sau cardiomiopatie restrictivă, trebuie luată în considerare şi cateterizarea inimii pe partea dreaptă. Cu tehnici imagistice îmbunătăţite, rolul cateterismului cardiac pe partea dreaptă se diminuează, deşi este încă util ca test de confirmare la pacienţii cu forme complexe sau neobişnuite de insuficienţă cardiacă. Cele mai multe cateterizări cardiace pe partea dreaptă efectuate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă astăzi sunt folosite pentru a ajuta la ghidarea terapiei, mai degrabă decât pentru a pune un diagnostic specific. În mod clar, nu mai este o componentă de diagnosticare de rutină a algoritmului de evaluare.

Evaluare histologică: Biopsie endomiocardică

Rolul biopsiei endomiocardice diagnostice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă s-a diminuat,81 datorită rezultatelor studiului Myocarditis Treatment Trial, care a implicat un sentiment de inutilitate în ceea ce priveşte diferitele strategii de tratament pentru miocardita acută.82 Nu este clar dacă anumite forme de cardiomiopatie şi miocardită pot fi gestionate mai bine cu ajutorul unor biopsii de diagnosticare recente, în special cu ajutorul biopsiei recente82. imunosupresia şi imunoabsorbţia în cadrul miocarditei cronice persistente fără persistenţă virală. Dacă se suspectează miocardită inflamatorie acută, biopsia endomiocardică ar trebui totuşi luată în considerare, în special cu disponibilitatea actuală a markerilor moleculari mai noi.83 Pacienţii selectaţi pot răspunde de fapt la diferite terapii imunosupresoare, dar succesul nu poate fi prezis în mod fiabil.84

Deşi rolul biopsiei endomiocardice este în scădere în evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, este important ca medicii să aibă în vedere faptul că entităţile specifice pot fi diagnosticate doar prin această tehnică. Biopsia endomiocardică este o cerinţă pentru diagnosticul de miocardită acută, în măsura în care diagnosticul clinic al acestei entităţi este notoriu insensibil. Unele tipuri de insuficienţă cardiacă, inclusiv miocardita fulminantă, miocardita cu celule gigantice, sarcoidoza şi boala cardiacă amiloidă, sunt destul de distincte şi răspund variabil la diferite strategii de management. De exemplu, boala cardiacă amiloidă este de obicei refractară atât la terapia convenţională, cât şi la transplantul de inimă. Pacienţii cu miocardită fulminantă se pot recupera spontan după un suport hemodinamic agresiv.85 Pacienţii cu miocardită cu celule gigant au adesea un curs rapid descendent şi pot fi eligibili

pentru protocoale imunosupresoare sau transplant de inimă.86 Prin urmare, deşi utilizarea sa este acum mai limitată, biopsia endomiocardică are în mod clar un rol atunci când anumite tipuri de cardiomiopatie sunt sugerate din motive clinice, iar informaţiile despre biopsie pot fi destul de utile în planificarea terapiei. Tabelul 35-7 prezintă cele 14 scenarii clinice în care ar trebui luată în considerare biopsia endomiocardică, aşa cum se recomandă într-o declaraţie de consens publicată.84

Evaluare genetică (vezi capitolul 27)

Testarea genetică clinică pentru mutaţiile monogenetice ale genelor sarcomerice şi metabolice în cardiomiopatiile moştenite a devenit disponibilă în laboratoarele comerciale de testare. Multe dintre cardiomiopatiile moştenite au fost revizuite pe larg în capitolul 27. Mai multe obstacole importante cu care se confruntă testele genetice de rutină rămân. În primul rând, cartografierea mutaţiilor specifice ale genelor poate fi extrem de complexă, iar unele dintre genele afectate sunt mari, ceea ce se poate traduce în proiecte costisitoare şi care necesită forţă de muncă. În al doilea rând, în ciuda asocierii dintre antecedentele familiale de insuficienţă cardiacă şi predispoziţiile genetice subiacente, se ştie că doar o mică parte de mutaţii conduc la cardiomiopatii moştenite. Aceasta înseamnă că un rezultat negativ al unui test pentru cardiomiopatii inexplicabile nu poate oferi încrederea necesară pentru a exclude orice mutaţie genetică subiacentă. În al treilea rând, opţiunile de tratament

nu au ajuns încă din urmă cu disponibilitatea informațiilor genetice pentru a ajuta clinicienii să-și adapteze strategiile de management. Deocamdată, cea mai eficientă utilizare a testării genetice rămâne identificarea persoanelor cu risc pentru cardiomiopatiile moștenite care necesită apoi o evaluare atentă și o monitorizare atentă, în special în cazul cardiomiopatiei hipertrofice și a displaziei ventriculare drepte aritmogene.87 Pentru boli specifice, cum ar fi boala Fabry sau transtiretină, sunt disponibile și testele genetice de confirmare a amiloidozei. Cu toate acestea, terapia ghidată de farmacogenomic este încă sub investigații clinice intensive. Unele dintre provocările farmacogeneticii sunt discutate în capitolul 42.

## DIRECȚII VITORIALE

Abordarea actuală a evaluării clinice a insuficienței cardiace este încă limitată la întâlnirea tradițională pacient-medic, inclusiv obținerea istoricului medical pentru simptome suspecte, examinări la pat pentru a detecta semnele clinice de congestie și perfuzie și decizia de a efectua teste de confirmare sau monitorizate în căutarea intervențiilor terapeutice. Acestea necesită prezența fizică a pacientului și pot surprinde doar un „instantaneu" al tabloului clinic. Informațiile longitudinale simple, cum ar fi cântăririle zilnice, auto-raportarea stării de sănătate și măsurătorile semnelor vitale au fost utilizate pe scară largă, dar sunt adesea afectate de neaderență, subiectivitate și selectivitate în auto-raportare. Următorul pas în evaluarea clinică se bazează pe capacitatea progreselor tehnologice de a cuantifica severitatea bolii atât la momentul întâlnirii clinice, cât și la domiciliu. Unele dintre aceste progrese sunt deja disponibile ca dispozitive implantabile care produc parametri adjuvanti; alții au legat managementul bolii cu programele de îngrijire la domiciliu. Exemple de informații furnizate de această tehnologie includ detectarea și gestionarea aritmiei, monitorizarea impedanței intracardiace și chiar detectarea presiunilor de umplere intracardiacă. Dispozitivele externe, atât versiunile de sine stătătoare, cât și cele portabile, devin tot mai disponibile pentru măsurarea informațiilor fiziologice și electrocardiografice. Atunci când sunt stabilite configurațiile și metodele adecvate, o astfel de perspectivă „ambulatorie" poate oferi o perspectivă și claritate asupra profilului clinic, ceea ce ar putea transforma modul în care medicii evaluează (și în cele din urmă gestionează) pacienții cu insuficiență cardiacă.

## REFERINȚE

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). Actualizare focalizată încorporată în Ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplant de Inimă și Plămân. Circulație, 119(14), e391-e479.

Butler, J., Kalogeropoulos, A., Georgiopoulou, V., et al. (2008). Predicția incidentului insuficienței cardiace la vârstnici: scorul Health ABC Heart Failure. Circ Heart Fail, 1, 125-133.

Comitetul de criterii al Asociaţiei Inimii din New York. (1994). Nomenclatura şi criteriile pentru diagnosticul bolilor cardiace şi ale vaselor mari (ed. 9). Boston: Micuţă, Brown.

Mostred, A., Deckers, JW, Hoes, AW, et al. (1997). Clasificarea insuficienţei cardiace în cercetarea bazată pe populaţie: o evaluare a şase scoruri de insuficienţă cardiacă. Eur J Epidemiol, 13, 491-502.

Lewis, EF, Johnson, PA, Johnson, W., şi colab. (2001). Preferinţe pentru calitatea vieţii sau supravieţuire exprimate de pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Heart Lung Transplant, 20, 1016-1024.

Tsuyuki, RT, McKelvie, RS, Arnold, MO şi colab. (2001). Precipitanţi acut de exacerbări ale insuficienţei cardiace congestive. Arch Intern Med, 161, 2337-2342.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, şi colab. (2008). Factori identificaţi ca determinând internarea în spital pentru insuficienţă cardiacă şi rezultatele clinice: constatări din OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med, 168, 847-854.

Rector, TS şi Cohn, JN (1992). Evaluarea rezultatului pacientului cu chestionarul Minnesota Living with Heart Failure: fiabilitate şi validitate în timpul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al pimobendanului. Am Heart J, 124, 1017.

Green, CP, Porter, CB, Bresnahan, DR şi colab. (2000). Dezvoltarea şi evaluarea Chestionarului de cardiomiopatie din Kansas City: o nouă măsură a stării de sănătate a insuficienţei cardiace. J Am Coll Cardiol, 35, 1245-1255.

Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienţilor cu boală valvulară. (1998). Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Comitetul pentru Managementul Pacienţilor cu Valvular Heart Disease). J Am Coll Cardiol, 32, 1486-1588.

Benge, W., Litchfield, RL şi Marcus, ML (1980). Capacitatea de efort la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă. Circulation, 61, 955-959.

Franciosa, JA, Park, M. şi Levine, TB (1981). Lipsa corelaţiei între capacitatea de efort şi indicii de performanţă a ventriculului stâng în repaus în insuficienţa cardiacă. Am J Cardiol, 47, 33-39.

Franciosa, JA, Ziesche, S., & Wilen, M. (1979). Capacitatea funcţională a pacienţilor cu insuficienţă ventriculară stângă cronică. Relaţia dintre performanţa exerciţiului pe bicicletă şi caracterizarea clinică şi hemodinamică. Am J Med, 67, 460-466.

Francis, GS, Goldsmith, SR şi Cohn, JN (1982). Relaţia dintre capacitatea de efort şi performanţa ventriculului stâng în repaus şi nivelurile plasmatice bazale de norepinefrină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am Heart J, 104(4 Pt 1), 725-731.

Fink, LI, Wilson, JR, & Ferraro, N. (1986). Ventilaţia de exerciţiu şi presiunea în pană a arterei pulmonare în insuficienţa cardiacă congestivă cronică stabilă. Am J Cardiol, 57, 249-253.

Stevenson, LW şi Perloff, JK (1989). Fiabilitatea limitată a semnelor fizice pentru estimarea hemodinamicii în insuficienţa cardiacă cronică. JAMA, 261, 884-888.

Mancini, DM, Henson, D., LaManca, J., et al. (1992). Funcţia muşchilor respiratori şi dispneea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică. Circulation, 86, 909-918.

Clark, AL, Poole-Wilson, PA şi Coats, AJ (1996). Limitarea efortului în insuficienţa cardiacă cronică: rolul central al periferiei. J Am Coll Cardiol, 28, 1092-1102.

MacGowan, GA, Cecchetti, A., & Murali, S. (1997). Conducerea ventilaţiei în timpul efortului în insuficienţa cardiacă congestivă. J Card Fail, 3, 257-262.

Wasserman, K. (1982). Dispneea la efort. Este inima sau plămânii? JAMA, 248, 2039-2043.

Wilson, JR, & Mancini, DM (1993). Factori care contribuie la limitarea efortului în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 22(4 Suppl A), 93A-98A.

Chua, TP, Clark, AL, Amadi, AA şi colab. (1996). Relaţia dintre chimiosensibilitate şi răspunsul ventilator la efort în insuficienţa cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 27, 650-657.

Ponikowski, P., Francis, DP, Piepoli, MF şi colab. (2001). Răspuns ventilator îmbunătăţit la exerciţii fizice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi toleranţă la efort conservată: marker al controlului reflex cardiorespirator anormal şi predictor al prognosticului prost. Circulation, 103, 967-972.

Johnson, RL, Jr. (2001). Eficienţa schimbului de gaze în insuficienţa cardiacă congestivă II. Circulation, 103, 916-918.

Wasserman, K. (1989). Circulaţia periferică şi metabolismul acidului lactic în insuficienţa cardiacă sau cardiovasculară. Circulation, 80, 1084-1086.

Piepoli, M., Clark, AL, Volterrani, M., et al. (1996). Contribuţia aferentelor musculare la răspunsurile hemodinamice, autonome şi ventilatorii la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: efectele antrenamentului fizic. Circulation, 93, 940-952.

Mancini, DM, Coyle, E., Coggan, A., şi colab. (1989). Contribuţia modificărilor intrinseci ale muşchilor scheletici la anomaliile metabolice ale muşchilor scheletici 31P RMN la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 80, 1338-1346.

Mancini, DM, Ferraro, N., Tuchler, M., et al. (1988). Detectarea metabolismului anormal al muşchilor gambei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă folosind rezonanţa magnetică nucleară fosfor-31. Am J Cardiol, 62, 1234-1240.

Massie, B., Conway, M., Yonge, R., şi colab. (1987). Metabolismul muşchilor scheletici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: relaţie cu severitatea clinică şi fluxul sanguin. Circulation, 76, 1009-1019.

Massie, BM, Conway, M., Yonge, R., şi colab. (1987). 31P Dovezi prin rezonanţă magnetică nucleară a metabolismului anormal al muşchilor scheletici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 60, 309-315.

Wilson, JR, Fink, L., Maris, J., et al. (1985). Evaluarea metabolismului energetic în muşchiul scheletic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu rezonanţă magnetică nucleară gated phosphor-31. Circulation, 71, 57-62.

Sullivan, MJ, Green, HJ şi Cobb, FR (1990). Biochimia şi histologia muşchilor scheletici la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă de lungă durată. Circulation, 81, 518-527.

Mancini, DM, Walter, G., Reichek, N., şi colab. (1992). Contribuţia atrofiei muşchilor scheletici la intoleranţa la efort şi metabolismul muscular alterat în insuficienţa cardiacă. Circulation, 85, 1364-1373.

Drexler, H., Riede, U., Munzel, T., şi colab. (1992). Alterări ale muşchiului scheletic în insuficienţa cardiacă cronică. Circulaţie, 85, 1751-1759.

Schaefer, S., Gober, JR, Schwartz, GG, şi colab. (1990). Imagistica spectroscopică in vivo cu fosfor-31 la pacienţii cu boală miocardică globală. Am J Cardiol, 65, 1154-1161.

Sullivan, MJ, Green, HJ şi Cobb, FR (1991). Răspunsul metabolic al muşchilor scheletici modificat la efort în insuficienţa cardiacă cronică. Relaţia cu activitatea enzimatică aerobă a muşchilor scheletici. Circulation, 84, 1597-1607.

Grupul de lucru privind reabilitarea cardiacă şi fiziologia efortului şi Grupul de lucru privind insuficienţa cardiacă al Societăţii Europene de Cardiologie. Recomandări pentru antrenamentul fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. (2001). Eur Heart J, 22, 125-135.

Fleg, JL, Pina, IL, Balady, GJ, et al. (2000). Evaluarea capacităţii funcţionale în aplicaţiile clinice şi de cercetare: un aviz de la Comitetul pentru exerciţii, reabilitare şi prevenire, Consiliul pentru cardiologie clinică, Asociaţia Americană a Inimii. Circulaţie, 102, 1591-1597.

Minotti, JR şi Massie, BM (1992). Antrenamentul fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Inversarea anomaliilor periferice protejează inima? Circulation, 85, 2323-2325.

Sullivan, MJ, Higginbotham, MB şi Cobb, FR (1989). Antrenamentul fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică întârzie pragul ventilator anaerob şi îmbunătăţeşte performanţa sub-maximală la efort. Circulation, 79, 324-329.

Sullivan, MJ, Higginbotham, MB şi Cobb, FR (1988). Antrenamentul fizic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă. Efecte hemodinamice şi metabolice. Circulation, 78, 506-515.

Nohria, A., Lewis, E. şi Stevenson, LW (2002). Managementul medical al insuficienţei cardiace avansate. JAMA, 287, 628-640.

Drazner, MH, Hellkamp, AS, Leier, CV, et al. (2008). Valoarea evaluării clinicienilor a hemodinamicii în insuficienţa cardiacă avansată: studiul ESCAPE. Circ Heart Fail, 1, 170-177.

Economides, E., & Stevenson, LW (1998). Venele jugulare: ştiind suficient pentru a privi. Am Heart J, 136, 6-9.

Perloff, JK (2001). Pulsul venos jugular şi al treilea zgomot cardiac la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 345, 612-614.

Wiese, J. (2000). Semnul de reflux abdominojugular. Am J Med, 109, 59-61.

Mullens, W., Abrahams, Z., Skouri, HN, et al. (2008). Presiune intraabdominală crescută în insuficienţa cardiacă acută decompensată: un potenţial contributor la înrăutăţirea funcţiei renale? J Am Coll Cardiol, 51, 300-306.

Tribouilloy, CM, Enriquez-Sarano, M., Mohty, D., et al. (2001). Determinanţi patofiziologici ai trei zgomote cardiace: un studiu prospectiv clinic şi ecocardiografic Doppler. Am J Med, 111, 96-102.

Drazner, MH, Rame, JE, Stevenson, LW, et al. (2001). Importanţa prognostică a presiunii venoase jugulare crescute şi a unui al treilea zgomot cardiac la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 345, 574-581.

Drazner, MH, Rame, JE şi Dries, DL (2003). Al treilea zgomot cardiac şi presiune venoasă jugulară crescută ca markeri ai dezvoltării ulterioare a insuficienţei cardiace la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă asimptomatică. Am J Med, 114, 431-437.

Lucas, C., Johnson, W., Hamilton, MA, et al. (2000). Eliberarea de congestie prezice o supravieţuire bună, în ciuda simptomelor anterioare de clasa IV de insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 140, 840-847.

Lee, YC şi Sutton, FJ (1982). Pulsus alternans la pacienţii cu cardiomiopatie congestivă. Circulation, 65, 1533-1534.

Anker, SD, Ponikowski, P., Varney, S., şi colab. (1997). Pierderea ca factor de risc independent pentru mortalitatea în insuficienţa cardiacă cronică. Lancet, 349, 1050-1053.

Anker, SD şi Rauchhaus, M. (1999). Perspective asupra patogenezei insuficienţei cardiace cronice: activarea imună şi caşexia. Curr Opin Cardiol, 14, 211-216.

Dunlay, SM, Weston, SA, Redfield, MM, et al. (2008). Factorul de necroză tumorală-alfa şi mortalitatea în insuficienţa cardiacă: un studiu comunitar. Circulation, 118, 625-631.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Cardiologie şi Societatea Internaţională de Transplantare a Inimii şi L.L. Societatea de ritm. Circulaţie, 112(12), e154-e235.

Societatea de insuficienţă cardiacă din America. (2006). Rezumat executiv: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail, 12, 10-38.

Tang, WH, Tong, W., Jain, A., şi colab. (2008). Evaluarea şi prognosticul pe termen lung al anemiei cu debut nou, tranzitoriu şi persistent la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 51, 569-576.

Tang, WH, Francis, GS, Morrow, DA şi colab. (2007). Ghidurile practice de medicină de laborator al Academiei Naţionale de Biochimie Clinică: utilizarea clinică a testării biomarkerilor cardiaci în insuficienţa cardiacă. Circulaţie, 116(5), e99-e109.

Gheorghiade, M., & Bonow, RO (1998). Insuficienţa cardiacă cronică în Statele Unite: o manifestare a bolii coronariene. Circulation, 97, 282-289.

Baba, R., Tsuyuki, K., Kimura, Y., et al. (1999). Panta eficienţei absorbţiei de oxigen ca măsură utilă a rezervei funcţionale cardiorespiratorii la pacienţii cardiaci adulţi. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 80, 397-401.

Brookes, CI, Hart, P., Keogh, BE, et al. (1995). Angiografia şi etiologia insuficienţei cardiace. Postgrad Med J, 71, 480-482.

Bortman, G., Sellanes, M., Odell, DS, et al. (1994). Discrepanţa între diagnosticul pre- şi post-transplant al cardiomiopatiei dilatative în stadiu terminal. Am J Cardiol, 74, 921-924.

Smith, RF, Johnson, G., Ziesche, S., şi colab. (1993). Capacitatea functionala in insuficienta cardiaca. Compararea metodelor de evaluare şi relaţia lor cu alţi indici ai insuficienţei cardiace. Grupul de Studii Cooperative V-HeFT VA. Circulaţie, 87(6 Suppl), VI88-VI93.

Florea, VG, Henein, MY, Anker, SD, et al. (2000). Valoarea prognostică a modificărilor în timp ale capacităţii de efort şi măsurători ecocardiografice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur Heart J, 21, 146-153.

Chua, TP, Ponikowski, P., Harrington, D., şi colab. (1997). Corelaţii clinice şi semnificaţia prognostică a răspunsului ventilator la efort în insuficienţa cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 29, 1585-1590.

Lang, CC, Agostoni, P., & Mancini, DM (2007). Semnificaţia prognostică şi măsurarea variabilelor hemodinamice derivate din efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 13, 672-679.

Robbins, M., Francis, G., Pashkow, FJ, et al. (1999). Răspunsurile ventilaţiei şi ale frecvenţei cardiace la exerciţii: predictori mai buni ai mortalităţii prin insuficienţă cardiacă decât consumul maxim de oxigen. Circulation, 100, 2411-2417.

Weber, KT, Kinasewitz, GT, Janicki, JS, et al. (1982). Utilizarea oxigenului şi ventilaţia în timpul efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 65, 1213-1223.

Russell, SD, McNeer, FR şi Higginbotham, MB (1998). Dispneea de efort în insuficienţa cardiacă: un simptom care nu are legătură cu funcţia pulmonară în repaus sau în timpul efortului. Grupul de exerciţii pentru studii clinice de cardiologie de la Universitatea Duke (DUCCS). Am Heart J, 135, 398-405.

Johnson, RL, Jr. (2000). Eficienţa schimbului de gaze în insuficienţa cardiacă congestivă. Circulation, 101, 2774-2776.

Francis, GS şi Rector, TS (1994). Toleranţa maximă la efort ca punct final terapeutic în insuficienţa cardiacă – ne bazăm pe măsura potrivită? Am J Cardiol, 73, 304-306.

Guyatt, GH, Sullivan, MJ, Thompson, PJ şi colab. (1985). Mersul de 6 minute: o nouă măsură a capacităţii de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Can Med Assoc J, 132, 919-923.

Morales, FJ, Martinez, A., Mendez, M., et al. (1999). Un test de mers cu navetă pentru evaluarea capacităţii funcţionale în insuficienţa cardiacă cronică. Am Heart J, 138(2 Pt 1), 291-298.

Opasich, C., Pinna, GD, Mazza, A., et al. (2001). Performanţă de mers pe jos de şase minute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă; este un indicator util în practica clinică? Eur Heart J, 22, 488-496.

Sharma, R. şi Anker, SD (2001). Testul de mers pe jos de 6 minute şi prognosticul în insuficienţa cardiacă cronică - dovezile disponibile. Eur Heart J, 22, 445-448.

Mancini, DM, Eisen, H., Kussmaul, W., şi colab. (1991). Valoarea consumului maxim de oxigen la efort pentru momentul optim al transplantului cardiac la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 83, 778-786.

Mehra, MR, Kobashigawa, J., Starling, R., et al. (2006). Criteriile de listare pentru transplantul de inimă: Ghidurile Societăţii Internaţionale pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor pentru îngrijirea candidaţilor la transplant cardiac—2006. J Heart Lung Transplant, 25, 1024-1042.

Lauer, MS, Francis, GS, Okin, PM şi colab. (1999). Răspunsul cronotrop afectat la testarea la efort ca un predictor al mortalităţii. JAMA, 281, 524-529.

Binanay, C., Califf, RM, Hasselblad, V., et al. (2005). Studiu de evaluare a insuficienţei cardiace congestive şi a eficacităţii cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. JAMA, 294, 1625-1633.

Hrobon, P., Kuntz, KM şi Hare, JM (1998). Ar trebui efectuată biopsie endomiocardică pentru depistarea miocarditei? O abordare analitică a deciziei. J Heart Lung Transplant, 17, 479-486.

Mason, JW, O'Connell, JB, Herskowitz, A., şi colab. (1995). Un studiu clinic de terapie imunosupresoare pentru miocardită. Investigatorii studiului pentru tratamentul miocarditei. N Engl J Med, 333, 269-275.

Kawai, C. (1999). De la miocardită la cardiomiopatie: mecanisme de inflamaţie şi moarte celulară: învăţare din trecut pentru viitor. Circulation, 99, 1091-1100.

Cooper, LT, Baughman, KL, Feldman, AM şi colab. (2007). Rolul biopsiei endomiocardice în managementul bolilor cardiovasculare: o declaraţie ştiinţifică de la Asociaţia Americană a Inimii, Colegiul American de Cardiologie şi Societatea Europeană de Cardiologie. Circulation, 116, 2216-2233.

McCarthy, RE, 3rd, Boehmer, JP, Hruban, RH, et al. (2000). Rezultatul pe termen lung al miocarditei fulminante în comparaţie cu miocardita acută (nonfulminantă). N Engl J Med, 342, 690-695.

Cooper, LT, Jr., Berry, GJ şi Shabetai, R. (1997). Miocardita idiopatică cu celule gigant - istorie naturală şi tratament. Grupul de studiu multicentric al miocarditei cu celule gigantice. N Engl J Med, 336, 1860-1866.

Hershberger, RE, Lindenfeld, J., Mestroni, L., et al. (2009). Evaluarea genetică a cardiomiopatiei - un ghid de practică al Societăţii de insuficienţă cardiacă din America. J Card Fail, 15, 83-97.

## CAPITOLUL 36

## Utilizarea imagisticii cardiace în evaluarea insuficienţei cardiace

Imagistica cardiacă neinvazivă joacă un rol iniţial esenţial în diagnosticul şi managementul ulterior al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Ecocardiografia, imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă (CMR) şi imagistica cardiacă nucleară sunt toate teste neinvazive

utilizate în mod obişnuit la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Acest capitol descrie utilitatea acestor tehnici de imagistică cardiacă neinvazivă în diagnosticul şi managementul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă atât sistolică, cât şi diastolică, inclusiv secţiuni privind evaluarea insuficienţei cardiace cu o fracţie de ejecţie deprimată şi conservată, evaluarea funcţiei ventriculului drept (VD), rolul imagisticii în ceea ce priveşte implantarea dispozitivelor cardiace şi direcţiile viitoare pentru imagistica cardiacă.

EVALUAREA VENTRICULULUI STÂNG: VOLUME, FRACTIE DE EJECȚIE

Imagistica Doppler spectrală poate fi, de asemenea, utilizată pentru a determina debitul cardiac la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, iar imagistica Doppler cu undă pulsată este utilizată în tractul de ieşire al ventriculului stâng pentru a determina volumul stroke (Figura 36-2).

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă

Imagistica CMR a apărut ca o tehnică imagistică importantă în ceea ce priveşte evaluarea morfologică şi funcţională a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Imagistica CMR necesită achiziţionarea mai multor planuri oblice în raport cu inima (Figura 36-3). Tehnicile imagistice sunt concepute pentru a face sângele întunecat sau luminos şi pentru a descrie diferite aspecte ale mişcării cardiace, fluxului sanguin şi perfuziei miocardice. Imagistica CMR este considerată standardul de referinţă pentru evaluarea cantitativă a funcţiei sistolice.10 Dacă imagistica CMR este utilizată strict pentru evaluarea funcţiei VS, timpul de achiziţie al unei scanări nu depăşeşte de obicei 10 minute. Cuantificarea precisă a volumelor poate fi utilizată pentru a calcula FEVS, volumul vascular cerebral şi indicele cardiac. Acest lucru este de o importanţă deosebită la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi o fracţie de ejecţie normală (de exemplu, în cardiomiopatie restrictivă sau amiloidoză cardiacă), la care pot fi determinate stări de debit scăzut chiar dacă fracţia de ejecţie este normală. Au fost utilizate diferite tehnici pentru evaluarea funcţiei cardiace cu imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM). Noile secvenţe de rezonanţă magnetică permit evaluarea mişcării cardiace tridimensionale prin etichetarea („etichetarea”) regiunilor miocardice specifice (Figura 36-4). Mişcarea de rotaţie şi translaţie a ventriculului stâng poate fi determinată urmărind mişcarea etichetelor, care a fost asemănată cu strângerea unui prosop umed. În timpul sistolei, există o mişcare de răsucire în sensul acelor de ceasornic la bază şi o rotaţie în sens invers acelor de ceasornic la vârf (Figura 36-5). Mişcarea de deztorsare apare foarte devreme în diastola şi este direct legată de relaxarea miocardică. Rata de răsucire poate fi utilizată ca măsură a vitezei şi completității

relaxare şi poate servi ca estimare a umplerii diastolice precoce. În ciuda punctelor forte ale imagistică CMR pentru evaluarea structurii şi funcţiei cardiace la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, aplicabilitatea acestei tehnici este în prezent limitată, în măsura în care pacienţii cu cardioverter-defibrilatoare implantabile

**FIGURA 36-1 Calculul volumului sistologic al ventriculului stâng (LV) şi al fracţiei de ejecţie prin metoda discurilor la un pacient cu cardiomiopatie ischemică. Volumul tele-diastolic VS a fost de 275 ml (sus), iar volumul telesistolic VS a fost de 181 ml (jos). Prin urmare, volumul vascular cerebral a fost de 94 ml, iar fracţia de ejecţie a VS a fost de 34%. Observaţi firul defibrilatorului cardiac implantabil în ventriculul drept (săgeată galbenă) cu un cablu stimulator cardiac vizualizat în atriul drept (săgeată albastră).**

sau stimulatoarele cardiace biventriculare, sau ambele, nu pot fi plasate în undele electromagnetice ale magnetului, care pot interfera cu funcţionarea defibrilatoarelor intracardiace sau a stimulatoarelor cardiace biventriculare. Cu toate acestea, stimulatoarele cardiace compatibile cu imagistica CMR sunt acum disponibile în Europa (stimulatorul cardiac Advisa MRI SureScan), ceea ce sugerează că această problemă poate fi ameliorată în viitor.

Imagistica nucleară g

Angiografie cu radionuclizi 3^

Angiografia cu radionuclizi este o metodă foarte reproductibilă pentru măsurarea funcţiei VS atunci când este efectuată fie prin prima trecere, fie prin tehnici de achiziţie multiplă.11-12 Globulele roşii marcate cu 99m (99mTc) sunt utilizate pentru a defini grupul de 3 sânge. Tehnicile de primă trecere conduc la o ţintă ridicată la c!2. raportul de fundal, vizualizarea mai distinctă a camerelor cardiace ale erei separate şi imagistica rapidă. Spre deosebire de aceasta, tehnica multiplă permite evaluarea repetată a funcţiei cardiace, densitatea mare a numărului şi achiziţia de imagini în proiecţii multiple şi, prin urmare, este cea mai bună pentru evaluare. menţiunea FEVS.

o' Echocardiography-Gated SPECT with Myocardial Perfusion Imaging =

Deşi tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) cu 99mTc sau taliu-201 (201Tl) a fost validată faţă de alte tehnici de evaluare a funcţiei VS,13'14 3

SPECT este în general văzută ca fiind mai puţin precisă decât angiografia cu radionuclizi din cauza variabilităţii sale mai mari. Cea mai bună utilizare a acestei tehnici a fost determinarea mişcării peretelui pentru a determina dacă un defect de perfuzie reprezintă cicatrice sau artefact de atenuare.15

Ecocardiografie-Gated PET cu imagistica de perfuzie miocardică

Această metodă permite o mai bună caracterizare a ţesuturilor a perfuziei, metabolismului şi funcţiei.16 Deoarece momentul achiziţiei imaginii este imediat după stres, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) marcată cu rubidium-82 (82Rb) este mai capabilă să estimeze

FEVS şi volumele la stres maxim decât SPECT şi oferă, de asemenea, informaţii suplimentare de diagnosticare despre severitatea bolii.16

**FIGURA 36-2 Utilizarea imagisticii spectrale Doppler pentru calcularea debitului cardiac la un pacient cu cardiomiopatie neischemică avansată. Cu utilizarea imagistică Doppler cu undă pulsată în vederea apicală cu cinci camere, volumul probei este plasat în tractul de ieşire al ventriculului stâng (LVOT). Integrarea trasării spectrale LVOT (linii albastre) produce o integrală a vitezei în timp (VTI). După ce aria LVOT este calculată ca pătratul diametrului LVOT x 0,785, volumul cursei poate fi determinat ca aria LVOT x LVOT VTI. Debitul cardiac (L/minut) poate fi apoi calculat ca frecvenţă cardiacă x volumul stroke. În exemplul din această figură, debitul cardiac calculat a fost de 2,2 L/min, care este deprimat.**

CH 36

**FIGURA 36-3 Exemplu de stivă pe axa scurtă în imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă la un pacient cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie a ventriculului stâng deprimată.**

**FIGURA 36-4 Seria de imagini prin rezonanţă magnetică la un pacient de control cu funcţie ventriculară stângă normală (rezoluţie temporală 35 msec). Liniile orizontale**

**şi verticale (etichete miocardice) sunt suprapuse imaginii de rezonanţă magnetică convenţională. Din mişcarea punctelor de trecere a grilei se poate determina comportamentul de contracţie şi relaxare al ventriculului stâng. În timpul contracţiei izovolumice, există o rotaţie în sens invers acelor de ceasornic la vârf, urmată de scurtarea sistolice. În timpul relaxării izovolumice, are loc o rotaţie în sensul acelor de ceasornic („deztors"), urmată de alungire diastolică. Acest comportament de contracţie-relaxare sistolico-diastolic este alterat la pacienţii cu disfuncţie diastolică, cu prelungirea retrorotaţiei diastolice. (De la Mandinov L, Eberli F, Seiler C, et al: Diastolic heart failure. Cardiovasc Res 2000;45:813-825.)**

## DETECŢIA ICHEMIEI MIOCARDICE ŞI A INFARCTULUI MIOCARDICII

### Ecocardiografie

Identificarea ischemiei ca cauză a insuficienţei cardiace este de mare importanţă la pacienţii cu disfuncţie sistolică, în măsura în care revascularizarea poate îmbunătăţi funcţia VS şi starea funcţională a pacientului. Ecocardiografia poate demonstra prezenţa unei leziuni ischemice anterioare, cel mai tipic infarct miocardic, care poate fi vizualizat ca pereţi VS subţiri (<6 mm în diametru), eco-densi („luminoşi"), care se contractă slab în raport cu alte segmente normale ale VS. Absenţa anomaliilor de mişcare segmentară a peretelui (de exemplu, hipokineza globală) nu exclude neapărat o cauză ischemică a insuficienţei cardiace. În mod similar, anomaliile segmentare nu exclud neapărat o cauză neischemică. De exemplu, pacienţii cu cardiomiopatie dilatată din sarcoidoză pot avea boală miocardică regională.4-18-19

S-a dovedit că ecocardiografia de stres, efectuată fie cu bandă de alergare, fie cu bicicleta sau farmacologic (cu dobutamina), ajută la identificarea cu acurateţe a ischemiei şi

segmentele miocardice infarctate, iar constatările sunt corelate cu prognosticul pacientului.20-22 Pentru evaluarea suspectării bolii cardiace ischemice, avantajele ecocardiografiei de stres includ costul relativ scăzut, performanţa rapidă şi disponibilitatea rezultatelor, uşurinţa relativă de a efectua studiul (din cauza cerinţelor tehnologice scăzute) şi lipsa expunerii la radiaţii pentru a minimiza nevoia de expunere la radiaţii pentru cititorii experţi. interpretare şi dificultăţi tehnice în scanarea anumitor pacienţi, în special cei cu boală pulmonară semnificativă sau obezitate morbidă.20,21.

### Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă

Amplificarea tardivă cu gadoliniu poate fi utilizată pentru a diferenţia în mod fiabil pacienţii cu cardiomiopatie ischemică de pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică23, fără a fi nevoie de imagistica de perfuzie de stres (Figura 36-6). Gadoliniul, un agent utilizat pentru imagistica extracelulară, în mod normal nu intră în miocard, deoarece muşchiul cardiac este

strâns. După infarctul miocardic, totuşi, spaţiul extracelular este extins din cauza rupturii celulare, ceea ce permite o distribuţie a gadoliniului în cicatricea miocardică. Timpul optim pentru imagistica cu gadoliniu pentru îmbunătăţirea tardivă este după 10 până la 15 minute. Cicatricea miocardică secundară ischemiei miocardice implică în mod invariabil stratul subendocardic din cauza gradientului de presiune de perfuzie transmiocardică, în timp ce cicatricile miocardice care sunt secundare leziunii nonischemice demonstrează de obicei o distribuţie regională care este destul de diferită de cea observată la ischemia miocardică sau infarctul miocardic24. (vezi capitolul 31),25 cardiomiopatie dilatată (vezi capitolul 24)23 şi cardiomiopatie hipertrofică (vezi capitolul 25).26 Cu sarcoidoza cardiacă27 există dovezi ale unei cicatrici miocardice transmurale; cu toate acestea, distribuţia acestei cicatrici miocardice nu reflectă neapărat anatomia arterei coronare. Gadoliniul trebuie utilizat cu prudenţă la unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi funcţie renală redusă, în măsura în care este indusă de gadoliniu.

a fost raportată nefrotoxicitate. Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că efectele nocive ale gadoliniului asupra funcţiei renale rămân controversate.

Atât testele de stres pentru dobutamina, cât şi pentru adenozină pot fi utilizate cu imagistica CMR pentru a detecta boala coronariană semnificativă clinic. Un bolus intravenos rapid de gadoliniu este administrat prin injector de putere, iar modificările semnalului miocardic în timpul primei treceri sunt măsurate în repaus şi în timpul stresului. Zonele de perfuzie cu semnal scăzut pot fi detectate cu uşurinţă în timpul stresului (Figura 36-7A până la F). S-a demonstrat că perfuziile cu dobutamina împreună cu imagistica CMR oferă rezultate foarte reproductibile28-29 şi aceste studii sunt utile în special la pacienţii cu o calitate suboptimă a imaginii ecocardiografice.30 Imagistica CMR cu perfuzie de stres are potenţialul de utilizare semnificativă pe scară largă datorită combinaţiei de rezoluţie îmbunătăţită cu radiaţii ionizante. Sensibilitatea poate fi crescută prin utilizarea marcajului miocardic (vezi Figura 36-4).31 Adenozina poate fi utilizată cu imagistica CMR pentru evaluarea perfuziei miocardice. Studiile au arătat că utilitatea prognostică a imagistică CMR cu stres adenozin este similară cu cea a imagisticii CMR cu stres dobutamina.32 Evaluarea clinică a fluxului sanguin miocardic este adesea calitativă; totuşi, cu experienţă, gradul de acurateţe a diagnosticului poate depăşi pe cel obţinut cu SPECT.33 S-au dezvoltat algoritmi practici şi precisi pentru o analiză cantitativă a imagistică CMR cu perfuzie miocardică (vezi Figura 36-7R) şi oferă grade ridicate de acurateţe diagnostică34-36 şi reproductibilitate37. delimitează zonele de neviabilitate.

Imagistica nucleară

Imagistica de perfuzie miocardică (MPI) este utilizată pentru a identifica şi prezice consecinţele funcţionale ale bolii coronariene.17 Mai mult, MPI poate fi utilizat pentru a diferenţia între cicatricea miocardică şi ischemie (Figura 36-8), precum şi pentru a distinge persoanele cu risc care sunt cele mai susceptibile de a beneficia de terapiile intervenţionale în comparaţie cu terapia medicală36-39 (Figura 36-8). Defectele de perfuzie miocardică

care par reversibile pe imaginile în repaus indică ischemiei induse de stres, în timp ce defectele de perfuzie miocardică care sunt ireversibile sau „fixate” pe imaginile în repaus indică cicatricile miocardice. Constatările SPECT care implică un risc ridicat includ un defect mare de perfuzie miocardică, multiple defecte de perfuzie miocardică în mai mult de un teritoriu coronarian, FEVS anormală în repaus, vizualizare tranzitorie a VD, dilatare ischemică tranzitorie a VS, captare crescută a plămânilor şi disfuncţie post-stres a VS cu o boală coronariană normală în repaus, boala coronariană stabilă. deciziile de intervenţie numai asupra anatomiei coronariene sunt adesea problematice şi nu conduc neapărat la rezultate îmbunătăţite.38,39,41 Hachamovitch şi colegii39 au demonstrat că magnitudinea ischemiei miocardice inductibile38 este predictivă pentru un beneficiu de supravieţuire cu revascularizare. Astfel, decizia clinică de a efectua revascularizarea arterei coronare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă depinde de severitatea simptomelor şi de magnitudinea ischemiei miocardice inductibile (vezi Figura 23-13).38

EVALUAREA VIABILITĂŢII LA PACIENŢII CU CARDIOMIOPATIE ISCHEMICĂ

Miocardul are mai multe moduri acute şi cronice de adaptare la reduceri temporare sau susţinute ale fluxului sanguin miocardic (Figura 36-10), cunoscute sub numele de asomare, hibernare şi precondiţionare ischemică (vezi şi capitolul 23) este înţeleasă ca o toleranţă crescută la ischemie, cauzată de un episod scurt, precedent de ischemie. Asomarea miocardică a fost definită ca disfuncţie contractilă reversibilă a miocardului în prezenţa fluxului sanguin miocardic normal în repaus.42 Recuperarea funcţiei are loc spontan. Hibernarea miocardică este definită ca disfuncţie contractilă reversibilă a miocardului în prezenţa hipoperfuziei miocardice. Precondiţionarea ischemică este înţeleasă ca o toleranţă crescută la ischemie, cauzată de

Axa scurtă (de la vârf la bază)

Stres

Odihnă

Stres

Odihnă

Axa lungă orizontală (posterior spre anterior)

Stres

Odihnă

Ft-w.- 12 din «>

Axa lungă verticală (sept până la lateral)

Stres

Odihnă

**FIGURA 36-8 Imagini de perfuzie miocardică. Imagini de tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) în repaus (panourile inferioare) şi în timpul stresului (panourile superioare), care dezvăluie un amestec de cicatrice non-transmurală şi ischemie moderată care implică apexul şi peretele anterior mijlociu până la distal (săgeţi), care sunt în concordanţă cu boala coronariană în distribuţia arterei anterioare stângi. Imaginile dezvăluie, de asemenea, un defect moderat până la sever de perfuzie fixă în pereţii inferiori şi inferolaterali, ceea ce sugerează o cicatrice netransmurală a arterei coronare drepte şi distribuţia arterială circumflexă stângă (vârful săgeţii). Dilatarea ischemică tranzitorie (1,88) a fost identificată cu imaginile de stres. Imaginile închise au demonstrat un ventricul stâng moderat dilatat (volum final-diastolic = 209 ml; volum final-sistolic = 137 ml) cu o scădere a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) pe imaginile post-stres (în repaus, FEVS = 50%; după stres, FEVS = 35%).**

CH 36

**Utilizarea imagisticii cardiace în evaluarea insuficienţei cardiace**

episoade scurte, precedente de ischemie. Recuperarea funcţiei are loc numai cu restabilirea fluxului sanguin miocardic. Scopul evaluării viabilităţii este de a optimiza selecţia pacienţilor cu insuficienţă cardiacă ale căror simptome se pot ameliora după revascularizare. Ecocardiografia, imagistica CMR şi imagistica nucleară pot fi utilizate pentru a demonstra viabilitatea miocardică.

Ecocardiografie

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie deprimată secundară ischemiei miocardice, identificarea viabilităţii miocardice este importantă, în măsura în care astfel de pacienţi pot avea miocard hibernant şi pot beneficia de revascularizare miocardică.43-44 În timpul ecocardiografiei de stres cu dobutamina se observă trei modele tipice. Pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi miocard viabil manifestă în mod obişnuit un „răspuns bifazic" tipic la stresul cu dobutamina: adică funcţia segmentară în segmentele viabile se îmbunătăţeşte cu dobutamina în doză mică (de obicei 5 până la 10 g/kg/min) şi se deteriorează cu doze mai mari (20 până la 40 g/kg/min), pe măsură ce răspunsul viabil devine posibil. este una a îmbunătăţirii continue a funcţiei segmentare şi a FEVS globală cu doze crescânde de dobutamina („rezervă contractilă"), în care segmentele viabile nu devin ischemice la doze mari de dobutamina. Acest răspuns poate apărea la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică, cu sau fără boală coronariană uşoară concomitentă. O a treia constatare comună este nicio modificare a FEVS globală sau a funcţiei segmentare (adică, un „răspuns plat") sau o înrăutăţire a funcţiei VS cu dobutamina. În general, pacienţii cu a

MIOCARD ULUI

MIOCARDUL HIBERNANT

Anomalii regionale de mişcare a peretelui din cauza
hipoperfuziei cronice fără leziune acută

B îngustarea revascularizării

**FIGURA 36-10 Procese fiziopatologice de asomare şi hibernare, reprezentând diferite mecanisme ale disfuncţiei ventriculare stângi reversibile acute şi cronice. (Adaptat din Dilsizian V. Viabilitatea miocardică: disfuncţie ventriculară stângă reversibilă. În Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, editori. Atlas ofnuclear cardiology, Philadelphia, 2006, Current Medicine. Cu permisiunea Springer Science + Business Media.)**

**TABEL 36—1 I Avantajele şi dezavantajele diferitelor modalităţi de imagistică cardiacă pentru detectarea viabilităţii miocardice**

Comparaţia tehnicilor imagistice neinvazive pentru evaluarea viabilităţii miocardice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Deşi ecocardiografia de stres cu dobutamina, imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă (CMR), tomografia computerizată cu emisie de foton unic cardiac (SPECT) şi tomografia cu emisie de pozitroni cardiace (PET) cu tomografie computerizată (CT) sunt toate tehnici utile şi validate pentru evaluarea viabilităţii miocardice, fiecare are avantajele şi dezavantajele sale particulare.

FDG, fluorodeoxiglucoză.

(De la Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. Circulation 2008:117:103-114.)

răspunsul bifazic demonstrează cel mai bun răspuns la revascularizare, urmat de cei cu dovezi de rezervă contractilă.43-44 Pacienţii cu un răspuns plat sau care se agravează la dobutamina de obicei nu beneficiază de revascularizare sau se descurcă slab cu revascularizare şi sunt adesea sfătuiţi să continue tratamentul medical. Când recuperarea VS după revascularizare este evaluată segmentar, SPECT şi PET demonstrează o sensibilitate excelentă, în timp ce ecocardiografia şi imagistica CMR cu stres dobutamina au specificitate superioară şi valoare predictivă pozitivă (Tabelul 36-1).45

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă

Imagistica CMR este o tehnică stabilită pentru evaluarea viabilităţii miocardice, precum şi pentru prezicerea potenţialului de recuperare a funcţiei VS după revascularizarea miocardică (vezi şi capitolul 23). Studiile anterioare au arătat că o grosime a peretelui final diastolic al VS de mai puţin de 5 până la 6 mm descrisă pe un RMN cu cine în repaus este un marker al infarctului miocardic transmural şi practic exclude prezenţa miocardului viabil. În cazul contractării slabe a miocardului VS cu grosimea peretelui telediastolic păstrat (>6 mm), detectarea rezervei contractile în timpul perfuziei cu dobutamină în doze mici confirmă prezenţa miocardului viabil.46-47 Această abordare este considerată foarte specifică şi este astfel foarte utilă pentru luarea deciziilor terapeutice pentru pacienţii cu suspiciune de ischemie indusă de contractie cronică. Deoarece imagistica CMR poate vizualiza atât ţesutul viabil, cât şi cel neviabil, alături de bucle cinematografice ale contracţiei ventriculare, intensificarea tardivă cu gadoliniu (discutată anterior; vezi Figura 36-6) este utilă în evaluarea viabilităţii miocardice. Acumularea de gadoliniu reflectă cu acurateţe leziunile miocardice ireversibile48, iar imagistica de amplificare tardivă vizualizează cu acurateţe cicatricile în infarctul acut şi cronic49,50 şi este predictivă pentru recuperarea funcţională a segmentelor disfuncţionale după revascularizarea miocardică.

Imagistica nucleară

MPI este metoda imagistică cea mai utilizată pentru evaluarea viabilităţii miocardice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. După injectarea unui radiotrasor selectat (de exemplu, 201Tl), izotopul este extras din sânge de către miocite viabile şi este reţinut în miocite pentru o perioadă de timp. Pentru un segment sau un teritoriu disfuncţional, probabilitatea de recuperare funcţională după revascularizare este direct legată de amploarea captării trasorului. Mărimea recuperării funcţionale globale a VS după revascularizare depinde de extinderea ţesutului miocardic viabil. Într-un studiu clinic de pacienţi cu insuficienţă cardiacă, dintre care doar o minoritate au avut angină, hibernare, ischemie indusă de stres sau ambele (angină şi hibernare sau ischemie), au fost demonstrate la aproximativ 70% dintre pacienţi prin SPECT; această constatare sugerează că o populaţie semnificativă de pacienţi cu insuficienţă cardiacă poate beneficia de testarea viabilităţii.

Imagistica SPECT cu taliu-201

După injectarea intravenoasă de 201Tl, amploarea captării sale miocardice iniţiale este proporţională cu fluxul sanguin regional. Concentraţia miocardică maximă de 201Tl în miocard apare în 5 minute după injectare, cu eliminare rapidă din compartimentul intravenos. Deşi absorbţia şi distribuţia iniţială a 201Tl sunt în primul rând o funcţie a fluxului sanguin miocardic, distribuţia ulterioară a 201Tl este o funcţie a gradientului de concentraţie dintre nivelul de 201Tl din sânge şi nivelul miocitelor cardiace. Prezenţa 201Tl după redistribuire indică viabilitatea celulară a miocitelor. Cu toate acestea, deoarece absenţa captării 201Tl pe imaginile de redistribuţie nu exclude neapărat viabilitatea miocitelor, o serie de protocoale de imagistică

au fost dezvoltate pentru a creşte sensibilitatea şi specificitatea acestei tehnici pentru detectarea viabilităţii. În prezent, imagistica cu redistribuţie-reinjecţie a stresului şi imagistica cu redistribuţie în repaus tardiv sunt cele două protocoale cel mai frecvent aplicate pentru evaluarea viabilităţii.52 Cu imagistica 201Tl cu redistribuţie în repaus, imaginile sunt obţinute după reinjectarea trasorului în repaus, iar imaginile sunt obţinute la 3 până la 4 ore după redistribuire. Cu imagistica cu 201Tl cu redistribuire tardivă, injectarea cu 201Tl la 24 până la 48 de ore după stresul iniţial permite mai mult timp pentru redistribuire. Cu toate acestea, calitatea imaginii poate fi suboptimă cu această tehnică. Pentru a defini ţesutul viabil, absorbţia trasorului pe imaginile de redistribuire-reinjectare sau pe imaginile cu redistribuţie tardivă de repaus trebuie să depăşească 50% pentru a determina viabilitatea.52

Imagini SPECT cu Technetium 99m—Agenţi etichetaţi

La fel ca în imagistica cu 201Tl, anomaliile de perfuzie induse de stres şi absorbţia izotopilor de repaus de 50% până la 60% sunt predictive pentru recuperarea funcţională.53 Sestamibi SPECT a fost efectuat după administrarea de nitraţi, ceea ce îmbunătăţeşte specificitatea şi sensibilitatea.52-54 În comparaţie cu PET, SPECT subestimează viabilitatea5.

PET cu 2-[fluor-18]-fluor-2-deoxi-D-glucoză

2-[Fluor-18]-fluor-2-deoxi-D-glucoza (18FDG) poate fi utilizată pentru evaluarea metabolismului glucozei în inimă, iar această metodă este foarte sensibilă în detectarea viabilităţii miocardice.45,54,57,58 atunci când perfuzia în repaus este integrată cu măsurarea metabolismului miocardic şi a funcţiei de perfuzie a glucozei, reduce metabolismul miocardic şi prefuziunea VS. (nepotrivire perfuzie-metabolism) este considerată esenţială pentru hibernarea miocardică59 şi este predictivă pentru îmbunătăţirea rezultatelor funcţionale şi a rezultatelor de supravieţuire (Figura 36-11).57,60 Deşi pacienţii cu disfuncţie ventriculară severă şi boală coronariană pot beneficia de revascularizare,61,62 ratele de morbiditate şi mortalitate perioperatorii sunt semnificative. Studiul prospectiv PET şi Recovery After Revascularization (PARR-2) a arătat că, printre pacienţii cu disfuncţie severă a VS, cei cărora li s-a efectuat PET 18FDG pentru a detecta miocardul viabil şi pentru a ghida terapia au avut tendinţa de a avea rezultate mai bune pe 1 an decât cei care au primit îngrijire standard.63

Figura 36-12 ilustrează rezultatul managementului medical în comparaţie cu revascularizarea la pacienţii cu sau fără viabilitate miocardică, aşa cum este determinat prin ecocardiografie cu dobutamina sau PET FDG. După cum sa arătat, rezultatele cu revascularizare au fost superioare celor cu tratament medical în acest studiu observaţional.

EVALUAREA FUNCŢIEI SUPAPELOR LA PACIENŢII CU INSUFICIENTĂ CARDIACA

Ecocardiografie

Ecocardiografia Doppler joacă un rol esenţial în determinarea relaţiei primare sau secundare dintre funcţia sau disfuncţia valvei cu performanţa cardiacă şi hemodinamica. Boala valvei mitrale poate fi o cauză principală a disfuncţiei cardiace în situaţii precum boala mixomatoasă a valvei mitrale, boala reumatică a valvei mitrale, endocardita, boala congenitală a valvei mitrale sau disfuncţia ischemică a valvei mitrale. Remodelarea VS şi duce la insuficienţă cardiacă („insuficienţă mitrală primară”).65,66 Regurgitarea valvei mitrale poate fi, de asemenea, secundară dilataţiei VS care apare odată cu insuficienţa cardiacă în avans. Ecocardiografia bidimensională poate distinge cu uşurinţă cauza disfuncţiei valvei mitrale, fie că

Eco dobutamina

FDG PET

**FIGURA 36-12 Rolul testării viabilităţii miocardice folosind ecocardiografia cu dobutamina şi tomografia cu emisie de pozitroni (PET). Ratele de mortalitate au fost**

**mai scăzute în rândul pacienţilor care au suferit revascularizare decât în rândul celor care au primit terapie medicală atunci când era prezentă viabilitatea miocardică, determinată fie prin ecocardiografie cu dobutamina (1645 pacienţi) fie prin PET cu 2-[fluor-18]fluor-2-deoxi-D-glucoză (18FDG) (1002 pacienţi). (Adaptat de la Schnikel AFL, Bax JJ, Poldermans D, et al. Hibernating myocardium: diagnostic and patient outcomes. Curr Prob Cardiol 2007;32:375-410.)**

primară sau secundară, mixomatoasă sau ischemică — şi analiza Doppler, inclusiv imagistica spectrală şi color, poate calcula cu precizie volumele regurgitante.05-00 Pentru regurgitarea valvei mitrale primare semnificative, corectarea chirurgicală este adecvată dacă pacientul este simptomatic, dacă dilatarea VS (dimensiunea VS telesistolica > 4,0 cm sau dacă EV este prezentă, depăşeşte 4,0 cm sau dacă EV este depăşită, cu toate acestea, dacă EV este de 4,0 cm). VS este sever disfuncţional (FEVS < 30%) sau dacă insuficienţa valvei mitrale este secundară dilataţiei VS, rezultatele corecţiei chirurgicale ale valvei mitrale sunt adesea suboptime, iar managementul medical poate fi mai adecvat.05

Boala valvulară aortică severă şi cronică (stenoză sau regurgitare) poate duce la disfuncţie sistolică semnificativă a VS. Ecocardiografia bidimensională poate evidenţia cu uşurinţă cauza bolii valvei aortice (degenerativă, reumatică, congenitală sau bicuspidiană sau secundară bolii rădăcinii aortice), iar imagistica Doppler poate reflecta cu acurateţe severitatea bolii valvei aortice. Dilatarea VS sau disfuncţia sistolică, intervenţia chirurgicală este justificată.05 În cazul stenozei sau regurgitării valvei aortice severe asimptomatice, ecocardiografia poate fi utilă pentru determinarea momentului chirurgical. stenoză aortică severă din „pseudo”-stenoză aortică şi pentru demonstrarea prezenţei rezervei contractile VS.05-08-09 În general, pacienţii cu stenoză adevărată sau rezervă contractilă răspund favorabil la înlocuirea valvei aortice.05-08-09.

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă

Deşi ecocardiografia oferă de obicei informaţii cuprinzătoare pentru luarea deciziilor diagnostice şi terapeutice în boala valvulară, imagistica CMR poate fi o alternativă utilă la pacienţii cu calitate limitată a imaginii în studiile cu ultrasunete. Imagistica CMR poate fi, de asemenea, utilă, oferind o „a treia opinie” la pacienţii cu constatări contradictorii sau neconcludente. Uneori, informaţii suplimentare, cum ar fi caracteristicile ţesuturilor, pot ajuta medicii să ia decizii terapeutice informate. În timp ce jeturile regurgitante şi stenotice pot fi uşor evidente în imaginile cinematografice, evaluarea bolii valvulare necesită o evaluare cantitativă a datelor debitului sau vitezei curgerii, sau ambele. Precizia cuantificării debitului prin imagistica CMR a fost validată anterior.70,71

În boala valvulară regurgitante, volumul şi fracţia regurgitante pot fi măsurate prin compararea volumului vascular cerebral al ventriculului stâng cu fluxul aortic sistolic. Imagistica CMR permite măsurarea debitului cardiac eficient şi, prin urmare, poate oferi un parametru obiectiv important al insuficienţei cardiace legat de debitul scăzut. În boala

valvulară stenotică, cuantificarea debitului poate fi utilizată pentru a identifica viteza crescută a fluxului transvalvular şi pentru a calcula gradienţii de presiune.72 O cuantificare planimetrică a zonei valvei aortice oferă rezultate fiabile şi evită limitările introduse de jeturile neregulat turbulente şi gradienţii de presiune variaţi.

INSUFICIENTIA CARDIACA CU UN DEPRES

**FRACŢIA DE EJECŢIE (vezi capitolele 14 şi 48)**

Ecocardiografie

Evaluarea masei ventriculare stângi şi a dimensiunii atriului stâng

În insuficienţa cardiacă diastolică, denumită şi insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie păstrată (LV > 40% până la 50%), presiunile crescute ale atriului stâng (care reflectă presiunile de umplere ale VS în absenţa bolii mitrale obstructive) duc la creşterea presiunii venoase pulmonare şi la dispnee în repaus sau în timpul efortului.70-80 FEVS semnificativ deprimată, relaxarea şi complianţa VS sunt în general afectate (vezi capitolul 14).70-77-8O Prin urmare, creşterea masei VS (>90 g/m2 pentru femei şi >115 g/m2 pentru bărbaţi; adică hipertrofia VS) este frecventă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică. mL/m2) se observă de obicei.70-81 În studiile anterioare, gradele în creştere ale masei VS au fost corelate cu creşterea disfuncţiei diastolice a VS şi a presiunilor de umplere.82 În mod similar, creşterea dimensiunii LA este corelată cu creşterea presiunii de umplere a VS şi cu un rezultat mai rău la pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică. Volumele LA sunt adesea mărite.77,84

Identificarea disfuncţiei diastolice şi a presiunilor de umplere a ventriculului stâng crescute

Din punct de vedere clinic, disfuncţia diastolică secundară relaxării afectate a VS şi rigidităţii crescute a VS este de obicei demonstrată prin ecocardiografia Doppler.70-81. Cea mai bună corelaţie a simptomelor şi supravieţuirea în insuficienţa cardiacă diastolică este creşterea presiunii atriale stângi (sau umplerii ventriculului stâng), uşor estimată prin ecocardiografie cuprinzătoare cu examinare Doppler Doppler70,707,70 a presiunii atriale stângi (sau umplere a ventriculului stâng). şi

CH 36

0,75<E/A<1,5

DT>140 ms

E/A>1,5 DT<140 ms

E/A>1,5 DT<140 ms

Afluxul mitral

Flux mitral la manevra Valsalva de vârf*

Imagistica țesutului Doppler a mișcării inelare mitrale

Fluxul venos pulmonar

<z>

**E**

a>

<z>

**E**

a>

<z>

**E**

2.0

2.0

0,15

a>

<z>

**E**

2.0

a>

Adur

E/A<0,5

EA

Aa

E/e'<10

e'

S>D
ARdur<Adur

SD

-/V\ARdur

AR

Timp (ms)

Relaxare ventriculară stângă Normal Complianta ventriculară stângă Normal Presiune atrială Normală

E/A<0,75

E/A<0,5

0,75<E/A<1,5 DT>140 ms

E/A>0,5

E/A>0,5

E/A<0,5

E/e'>10

**WV**

E/e'<10 E/e'>10 E/e'>10

S<D sau S<D sau S<D sau

ARdur>Adur+30ms ARdur>Adur+30ms ARdur>Adur+30ms

S>D ARdur<Adur

**FIGURA 36-13 Progresia propusă a anomaliilor funcţiei diastolice, aşa cum a fost evaluată prin ecocardiografie Doppler cuprinzătoare cu corelarea proprietăţilor diastolice măsurate invaziv. O evaluare Doppler cuprinzătoare, aşa cum este ilustrată în această figură, poate oferi informaţii importante cu privire la relaxare, presiunile de umplere şi (indirect) rigiditatea diastolică la majoritatea pacienţilor, dar sunt necesare achiziţii de date cu atenţie şi interpretare informată. (Din Redfield MM. Insuficienţă cardiacă cu o fracţiune de ejecţie normală. În Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al, editori. Braunwald's heart disease, Philadelphia, 2008, Elsevier, pp 641-656.)**

fluxurile venoase pulmonare sunt cruciale pentru evaluarea presiunilor de umplere VS. Figura 36-13 ilustrează gradele de disfuncţie diastolică care au utilitate clinică şi prognostică. Presiunea de umplere a VS marcat crescută este reprezentată de „umplerea restrictivă" în ecocardiografie (Figura 36-14).78-80 Raportul Doppler dintre viteza de transmitere precoce şi viteza ţesutului diastol mitral precoce (E/Ea) a fost validat ca un indicator neinvaziv rezonabil de încredere al presiunii de umplere a VS la pacienţii cu VS conservată. inela, un raport E/Ea care depăşeşte 15 indică o presiune în pană capilară pulmonară de 20 mm Hg sau mai mult. Când raportul E/Ea este mai mic de 8, presiunea capilară pulmonară este de obicei normală. Un raport E/Ea între 8 şi 15 este de obicei neconcludent şi sunt necesare alte informaţii pentru a estima presiunea capilară pulmonară. O formulă utilă care a fost sugerată este presiunea finală diastolică VS (în milimetri de mercur) = 1,3 (E/Ea) + 2. Markerii ecocardiografici secundari ai disfuncţiei

diastolice semnificative includ un volum LA mărit (>30 ml/m2) şi dovezi ale presiunii crescute în artera pulmonară (> 30- mm H81).

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă

Evaluarea masei VS şi mărimii LA

Calculul CMR al masei VS este foarte precis89-90 şi reproductibil91, chiar şi în ventriculele cu formă neregulată92. Volumele atriale pot avea semnificaţie prognostică93 şi pot fi monitorizate în scenarii clinice, cum ar fi fibrilaţia atrială.94 Volumele pot fi calculate pe baza ipotezelor geometrice şi a metodelor volumetrice multislice.

Identificarea disfuncţiei diastolice şi demonstrarea presiunilor de umplere crescute ale VS

Parametrii funcţiei diastolice care sunt evaluaţi în imagistica RMC includ fluxul venos transmitral şi pulmonar şi mişcarea inelară miocardică. acesta din urmă poate fi combinat cu măsurători ale vitezei precoce a ţesutului diastolic pe baza conceptelor dezvoltate în ecocardiografie.101 Ca şi ecocardiografia, secvenţele de flux CMR cu contrast de fază pot fi utilizate pentru a evalua presiunile de umplere prin cuantificarea raportului E/Ea ca parte a unui protocol cuprinzător la un pacient cu insuficienţă cardiacă.101.

În marcarea miocardică, prepulsurile sunt utilizate pentru a satura selectiv spinurile în câmpul vizual pentru a produce o grilă sau un set de dungi cu ţesut anulat tranzitoriu. Deformarea acestor modele în timpul ciclului cardiac permite analizarea contracţiei, relaxării sau ambelor modele ale miocardului (vezi figurile 36-4 şi 36-5). Acesta a fost utilizat pentru analiza tulpinii 2-dimensionale102 şi 3-dimensionale103, inclusiv analiza tulpinii disfuncţiei diastolice în hipertrofia VS.104 Un studiu mare pe populaţie a demonstrat reproductibilitatea adecvată a analizei tulpinii.105 Markeri pentru diastolică precoce.

FIGURA 36-14 Utilitatea estimărilor Doppler ale presiunilor de umplere a ventriculului stâng (LV), derivate din examinările vitezelor de flux de valvă mitrală (VM) (A) şi ale vitezelor de curgere a venei pulmonare (P) (B). A, Un pacient cu fracţia de ejecţie a VS deprimată cunoscută a prezentat dispnee acută. Imagistica Doppler transmitrală a evidenţiat o viteză precoce (E) a valvei mitrale de 1,77 m/sec, o viteză târzie a valvei mitrale (A) de 0,72 m/sec, cu un raport E/A de 2,46. Timpul de decelerare mitrală (DecT) a fost de 121 msec. Împreună, aceşti parametri sunt indicatori ai unui model de umplere restrictiv, care este predictiv pentru o presiune a panei capilare pulmonare de 25 mm Hg sau mai mare. La acest pacient, studiul de cateterism al inimii pe partea dreaptă a evidenţiat o presiune în pană capilară pulmonară de 38 mm Hg. B, Un pacient cu cardiomiopatie dilatată şi fracţiune de ejecţie deprimată a prezentat dispnee. Imagistica Doppler venoasă pulmonară a evidenţiat o viteză a undei sistolice (S) de 0,56 m/sec, o viteză a undei diastolice (D) de 0,47 m/sec şi un raport S/D de 1,2, toate compatibile cu presiunea normală de umplere a VS. Studiul ulterior de cateterizare a inimii pe partea dreaptă a evidenţiat o presiune în pană a capilarului pulmonar de 12 mm Hg. Ulterior, un embol pulmonar a fost diagnosticat ca fiind cauza dispneei.

mişcarea de deztorsare a segmentelor bazale şi apicale au fost utilizate pentru a evalua funcţia diastolică100-107 şi s-a dovedit a fi independentă de preîncărcare.108

Imagistica nucleară

Deşi ecocardiografia bidimensională este utilizată cel mai frecvent, angiografia cu radionuclizi sau SPECT-ul şi PET pot oferi informaţii. Tehnicile de angiografie cu radionuclizi de echilibru109 pot fi utilizate pentru a evalua proprietăţile de umplere diastolică VS; o astfel de evaluare se bazează pe analiza curbei timp-activitate a VS, care reprezintă modificări relative ale volumului pe parcursul ciclului cardiac. Această metodă dă rezultate care sunt bine corelate cu cele ale ecocardiografiei Doppler.110

EVALUAREA FUNCŢIEI VENTRICULAR DREPT

Ecocardiografie

Ecocardiografia este o metodă neinvazivă utilizată în mod obişnuit pentru evaluarea funcţiei şi disfuncţiei VD. Variabilele pentru evaluarea ventriculului drept includ diametrul transversal al VD (valoarea normală < 3,8 cm în vederea apicală cu patru camere),5 evaluarea modificării ariei fracţionale ale VD (normală > 40%), deplasarea longitudinală a inelarului tricuspidian prin ecocardiografie în modul M (normal > 1,5 cm),111 Doppler sistolic > viteză normală a ţesutului inelar tricuspid9. cm/sec),112,113 şi deformarea sistolică a VD şi rata de deformare (normală > 10% şi, respectiv, > 1,1 m/sec).114 În cazul insuficienţei VD pot fi observate câteva fenomene ecocardiografice secundare: dilatarea atrială dreaptă (>30 ml/m2), evidenţă a presiunii crescute a PR, prezenţa dilată a venelor şi a dicavale pulmonare inferioare. hipertensiunea arterială, regurgitarea valvei tricuspidiene (Figura 30-15), dilatarea arterei pulmonare şi insuficienţa valvei pulmonare.111,115 Ecocardiografia Doppler s-a dovedit nepreţuită pentru estimarea presiunii arterelor pulmonare. Viteza regurgitării valvei tricuspidiene reflectă diferenţa de presiune sistolice dintre dreapta

**538 ventricul şi atriul drept. După cum se arată în Figura 36-15, viteza de vârf a jetului de insuficienţă a valvei tricuspide poate fi**

Am obţinut şi convertit la o presiune estimată prin intermediul ecuaţiei Bernoulli modificate (4 x [viteza maximă de regurgitare a valvei tricuspide]2). Când presiunea calculată este adăugată la o presiune atrială dreaptă estimată de 10 mm Hg, este posibil să se obţină estimări fiabile ale presiunii sistolice în artera pulmonară.

Ecocardiografia este deosebit de utilă pentru diferenţierea între insuficienţa VD secundară (cauzată de disfuncţia inimii pe partea stângă, în care presiunile LA sunt crescute), cor pulmonale (în care presiunea arterei pulmonare este crescută, dar camerele inimii stângi sunt normale) şi insuficienţa VD primară (caz în care nu există dovezi de boală cardiacă stângă sau insuficienţă parenchimatoasă semnificativă în boala pulmonară şi bothază

pulmonară). pulmonară, hipertensiunea arterei pulmonare are ca rezultat creşterea diametrului VD şi scăderea vitezei inelare sistolice Doppler a ţesutului şi a tensiunii VD s-au dovedit a fi prognostice adverse.111-115.

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă

Deoarece este adesea dificil să se obţină imagistica ecocardiografică a ventriculului drept, imagistica CMR a devenit un instrument imagistic esenţial pentru determinarea structurii şi funcţiei VD.116 În ceea ce priveşte insuficienţa cardiacă, aceasta este adesea de o importanţă critică pentru planificarea reparaţiei chirurgicale117 în bolile cardiace congenitale, precum şi urmărirea după intervenţie chirurgicală. dificil decât evaluarea masei VS, care are geometrie elipsoidală.120 Cu toate acestea, s-au obţinut estimări rezonabile ale structurii VD cu imagistica CMR în vederi axiale.121 Sunt disponibile valori de referinţă obţinute cu secvenţe CMR de ultimă generaţie,100-122-123, inclusiv date pentru diverse medii etnice.124. contribuie la afectarea debitului cardiac. Mecanismul de bază implică o deplasare spre stânga a septului interventricular care duce la umplerea insuficientă a ventriculului stâng, care poate fi identificat cu uşurinţă prin studiile CMR125,126 şi a cărui detecţie este adesea utilă pentru diagnosticarea hipertensiunii pulmonare. Ca şi în ecocardiografie, viteza de curgere retrogradă a unui jet de insuficienţă a valvei tricuspidiene poate fi măsurată în studiile de flux CMR şi poate fi utilizată pentru a estima presiunea sistolica VD. Această măsurătoare, totuşi, nu a fost efectuată pe scară largă.

Imagistica nucleară

Angiografia cu radionuclizi în funcţie de echilibru este utilizată cu eritrocite marcate cu 99mTc. Fracţia de ejecţie a ventriculului drept (RVEF) poate fi scăzută anormal la pacienţii cu hipertensiune pulmonară. Pacienţii cu leziuni în artera coronară dreaptă proximală pot prezenta scăderi ale FEVR în timpul efortului.11 Cu SPECT, captarea VD poate fi evaluată calitativ cu datele brute de proiecţie şi cu datele reconstruite. Intensitatea captării VD este de 50% din intensitatea maximă a captării VD.15 Captarea VD creşte în prezenţa hipertrofiei VD.11 Ca şi în cazul angiografiei cu radionuclizi, captarea redusă a VD evidentă la SPECT poate fi un semn de boală coronariană în distribuţia arterei coronare drepte15. afectarea, sechestrarea amoniacului marcat cu azot-13 (13NH3) în plămâni poate fi crescută pe PET, pentru care ar fi necesar să se întârzie timpul dintre injectarea radiotrasorului şi achiziţia imaginii pentru a îmbunătăţi calitatea imaginii. Acesta este un marker indirect al performanţei VD şi VS care poate furniza date suplimentare.16

ROLUL IMAGINII CARDIACĂ

**ÎN DISPOZITIVELE CARDIACE IMPLANTABILE (vezi şi capitolul 47)**

Ecocardiografie

Rolul ecocardiografiei în selecţia pacienţilor şi în optimizarea terapiei de resincronizare cardiacă (CRT) a fost investigat pe larg.127 Întârzierea sistolice a peretelui septal-posterior VS, demonstrată în ecocardiografia în modul M, a fost unul dintre primii parametri ecocardiografici care s-au dovedit a indica o valoare semnificativă a disincroniei VS în timpul imagistic128. viteza sistolică de vârf în pereţii opuşi (>65 msec fiind dovada unei asincronii semnificative) sau în întârzierea maximă a oricăruia dintre şase pereţi în vederile apicale (>100 msec fiind semnificativă).129,130 Abaterea standard a timpului până la pereţii opuşi întârziere de mai mult de 33 msec, pe cele 12 segmente, a fost, de asemenea, vizibilă în cele trei vederi intraventriculare semnificative, vizibile în cele trei vederi intraventriculare semnificative. şi pentru a fi predictiv al răspunsului la terapie.131 Modalităţi mai noi care implică tulpina VS bazată pe speckle în sistolă, precum şi ecocardiografia tridimensională, au fost, de asemenea, folosite pentru a identifica o disincronie semnificativă.132 Studiul PROSPECT a evidenţiat provocările de reproductibilitate în măsurarea acestor indicatori ecocardiografici ai fibrilaţiei cardiace implantabile33. terapie, ecocardiografia este utilizată în mod obişnuit pentru demonstrarea FEVS deprimată (<30%), care este o indicaţie pentru implantarea defibrilatorului pentru prevenirea primară a morţii subite cardiace la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică.134

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă

Datele derivate din studiile CMR pot oferi informaţii importante pentru planificarea terapiei intervenţionale. Printre câţiva parametri135, analiza deformarii cu imagini etichetate poate fi deosebit de utilă în cartografierea anomaliilor de conducere în trei dimensiuni, ceea ce ar creşte semnificativ rata de succes a CRT.136 În plus, imagistica CMR a fost utilizată cu succes pentru a prezice rezultatul CRT prin evaluarea modelelor de cicatrice cu imagistica CMR de îmbunătăţire tardivă. FEVS. Cu toate acestea, markerii pentru susceptibilitatea crescută a ţesutului miocardic la evenimente aritmice se pot dovedi a fi de o valoare critică în luarea deciziilor. Prezenţa cicatricilor intramurale non-ischemice, aşa cum este definită de straturile din mijlocul peretelui de intensificare tardivă, este predictivă pentru tahicardia ventriculară inductibilă138 în cardiomiopatia dilatată. Această constatare a fost asociată cu o susceptibilitate crescută la aritmie în cardiomiopatia hipertrofică.139,140 Există, de asemenea, o asociere puternică între intensitatea semnalului heterogen al regiunilor peri-infarctului şi aritmia inductibilă, care reflectă probabil substratul patologic pentru focarele aritmice după infarctul miocardic.141.

Imagistica nucleară

Angiografia cu radionuclizi a fost utilizată pentru a cuantifica dissincronia VS prin analiza histogramelor de fază şi a deviaţiei standard ale acestora142, precum şi pentru a evalua efectele CRT. Gated SPECT şi MPI cu analiză de fază ar putea fi, de asemenea, utilizate pentru a prezice răspunsul la CRT. Până în prezent, efectul CRT asupra fluxului sanguin miocardic şi metabolismului a fost investigat în mai multe studii.144-147 În studiile în curs, cercetătorii sunt

evaluarea rolului analizei de fază şi FDG PET în dirijarea CRT. Dezvoltarea de noi strategii de identificare a substraturilor asociate cu un risc ridicat de moarte subită cardiacă ar putea îmbunătăţi selecţia pacienţilor pentru prevenirea primară pe bază de dispozitiv a decesului cauzat de aritmie.

## DIRECŢII VITORIALE ÎN IMAGINEA CARDIACĂ

### Ecocardiografie

#### Ecocardiografie tridimensională

Multe aparate ecocardiografice contemporane efectuează o analiză completă a volumului tridimensional al inimii cu ajutorul unei sonde ultrasonografice portabile. Volumele sistolice şi diastolice ale VS pot fi măsurate din setul de date de volum complet şi se compară favorabil cu cele obţinute prin RMN (Figura 36-16).148 Fracţia de ejecţie a VS s-a dovedit, de asemenea, a fi estimată mai bine cu ecocardiografia tridimensională decât cu ecocardiografia bidimensională şi este mai strâns legată de cele obţinute prin RMN149. predictiv al prognosticului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.150 Progresele viitoare în ecocardiografia transtoracică şi transesofagiană vor fi probabil influenţate sau determinate de ecocardiografia tridimensională.151

#### Ecocardiografie de urmărire bazată pe pate

Urmărirea bazată pe speckle este o metodă de imagistică bidimensională non-Doppler („ecocardiografie speckle") pentru a urmări mişcarea miocardică în diferite planuri. Difuzarea reflexiei şi interferenţa fasciculului de ultrasunete în ţesutul miocardic produce pe imagini formarea de pete, care pot fi urmărite din cadru în cadru pe tot parcursul ciclului cardiac; aceasta oferă informaţii despre deplasare, viteză, deformare şi rata de deformare (deformare şi, respectiv, viteza de deformare) care sunt independente de angulaţie şi mişcarea de translaţie cardiacă.152 Urmărirea bazată pe pate permite evaluarea mişcării de rotaţie a VS, care este denumită torsiune sau răsucire (Figura 36-17). Ecocardiografia bazată pe pate a oferit informaţii detaliate

**FIGURA 36-16 La un pacient cu cardiomiopatie ischemică, ecocardiografia tridimensională a fost utilizată pentru evaluarea creşterii dispneei la efort. Acesta a evidenţiat ventriculi stângi şi drepti dilataţi semnificativ şi o fracţie de ejecţie a ventriculului stâng calculată de 28%. Studiul de cateterizare a inimii pe partea stângă a evidenţiat o boală coronariană severă cu trei vase. LA, atriul stâng; VS, ventriculul stâng; RA, atriul drept; RV, ventricul drept; V, viteza.**

asupra mecanicii miocardice în boala cardiacă hipertensivă, cardiomiopatia hipertrofică şi insuficienţa ventriculoasă diastolică şi sistolica şi în cazurile de hipertensiune pulmonară.152-155 În prezent, astfel de măsurători bazate pe speckle sunt studiate pentru

a evalua rolul lor în prezicerea rezultatelor pacientului în insuficienţa cardiacă. Aplicaţiile de ultimă oră şi viitoare combină imagistica bazată pe speckle cu ecocardiografia tridimensională pentru a obţine o hartă tridimensională a vitezei şi a deformarii ventriculului stâng.156

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă

Rolul imagistică a tulpinilor şi ratei de deformare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă

După cum sa discutat anterior, tulpina miocardică şi rata de deformare pot fi, de asemenea, evaluate cu imagistica CMR. Secvenţele cu impulsuri de marcare imprimă o grilă sau un set de dungi paralele pe imaginile ţesutului miocardic (vezi figurile 36-4 şi 36-5). Deformarea tiparelor vizibile pe parcursul ciclului cardiac permite analiza funcţiei ventriculare regionale157, precum şi a deformarii miocardice şi a ratei de deformare. Dintre diferiţii parametri, tulpina circumferenţială sistolică pare a fi cea mai promiţătoare. Pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă prezintă modele distincte de tulpină anormală,104 şi protocoale CMR standardizate au fost propuse şi validate cu o populaţie normală.105

Imagistica nucleară

Evaluarea inervaţiei simpatice cardiace

Evaluarea neurotransmiţătorilor şi imagistica receptorilor cardiaci reprezintă progrese promiţătoare în imagistica moleculară care ar putea facilita înţelegerea proceselor fiziopatologice implicate în progresia insuficienţei cardiace.158-159 Inima normală extrage de obicei norepinefrina din sângele arterial, în timp ce la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată, sinusul coronarian norepinefrina depăşeşte concentraţia arterială a inimii, ceea ce indică o stimulare arterială crescută a inimii. Cu toate acestea, pe măsură ce insuficienţa cardiacă progresează, există o scădere semnificativă a concentraţiei miocardice de norepinefrină. Mecanismul responsabil pentru epuizarea norepinefrinei cardiace în insuficienţa cardiacă severă nu este clar; poate fi legat de un fenomen de „epuizare” rezultat din activarea adrenergică prelungită a nervilor adrenergici cardiaci în insuficienţa cardiacă. Metaiodobenzilguanidina marcată cu iod 123 (123I-MIBG), un radiofarmaceutic care este absorbit în mod normal de terminaţiile nervoase adrenergice, nu este absorbită în mod normal la pacienţii cu cardiomiopatie, ceea ce sugerează că recaptarea norepinefrinei este, de asemenea, afectată în insuficienţa cardiacă. Imagistica 123I-MIBG a inervaţiei simpatice cardiace a fost predictivă a rezultatelor în insuficienţa cardiacă.160,161. Cercetătorii în studiul 123I-MIBG Myocardial Scintigraphy in Heart Failure (ADMIRE-HF) au examinat utilitatea prognostică a evaluării miocardice, ca urmare a evaluării simpatice raportul inimă-mediastin pe imagistica 123I-MIBG plană, fie normal (>1,6) fie anormal (<1,6), pentru identificarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă de clasa II sau III New York Heart Association (NYHA) cu o fracţie de ejecţie mai mică de 35% care prezentau un risc crescut de a prezenta un eveniment cardiac advers. Pacienţii au fost monitorizaţi timp de maximum 2 ani. Rezultatele au arătat că obiectivul final – prima apariţie a progresiei clasei de insuficienţă cardiacă NYHA, eveniment aritmic care poate pune viaţa în pericol sau moarte

cardiacă – a avut loc semnificativ (P < 0,0001) mai frecvent la pacienţii care au avut o absorbţie scăzută a trasorului. (BNP) şi a ajutat la distingerea între pacienţii care ar putea muri din cauza progresiei insuficienţei cardiace şi cei care ar avea un eveniment aritmic. Pacienţii cu cel mai scăzut

captările (raportul inimă-mediastin < 1,2) au avut tendinţa de a muri din cauza progresiei insuficienţei cardiace, în timp ce evenimentele aritmice au avut tendinţa de a apărea la pacienţii cu rapoarte inimă-mediastin în intervalul de 1,2 până la 1,6; această constatare sugerează că imagistica moleculară poate fi utilizată pentru a ghida terapia cu defibrilator în viitor.162

Imagistica moleculară cu PET

Meta-hidroxiefedrina marcată cu carbon-11 (11C) (HED, N-metil-metaraminol) este un analog de catecolamine, dezvoltat pentru PET, al terminalelor nervoase simpatice ale

inima şi este utilizat ca indice al densităţii transportorului de recaptare a norepinefrinei şi al nivelurilor sinaptice ale norepinefrinei. Împreună cu imagistica de viabilitate FDG, imagistica HED marcată cu 11C se poate dovedi utilă în identificarea pacienţilor cu cardiomiopatie ischemică care prezintă risc de moarte subită cardiacă.163 Acidul gras cu lanţ ramificat |3-metil-p-[123I]-iodofenil-pentadecanoic sub acidul 123BMIPP, sub oxidare limitată a acidului gras miocardic (123BMIPP) în ciuda restabilirii fluxului sanguin miocardic.164 Aceste constatări susţin conceptul că imagistica 123BMIPP poate fi utilizată pentru

oferă o amprentă metabolică a unui episod ischemic indus de stres, care a fost denumit memorie ischemică. Un alt trasor potenţial util este acetatul de nC, care a fost folosit pentru studierea metabolismului oxidativ miocardic şi a fluxului sanguin miocardic regional şi, prin urmare, pentru determinarea eficienţei miocardice, la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată.165

PET este, de asemenea, capabil să cuantifice fluxul sanguin miocardic absolut.17 Acest lucru facilitează detectarea leziunilor stenotice semnificative hemodinamic în arterele coronare şi poate facilita detectarea bolii multivasale, de asemenea.100 Cuantificarea fluxului absolut prin PET a fost utilizată pe scară largă pentru a determina efectele medicamentelor şi dispozitivelor asupra fluxului sanguin miocardic în termenii acestei abordări107 sau beneficii suplimentare ale acestei abordări. pacientii cu insuficienta cardiaca ramane de stabilit.

Utilizarea tehnicilor de imagistică dual la pacienţii cu insuficienţă cardiacă

Sistemele de imagistică multimodală PET şi tomografie computerizată (CT) au devenit stabilite în practica clinică.108 Există, de asemenea, o tendinţă de utilizare în creştere a sistemelor hibride SPECT şi CT pentru imagistica nucleară convenţională. Mai mult decât atât, combinaţia PET cu RMN poate oferi alte avantaje.109 Cu toate acestea, mai multe probleme tehnice trebuie rezolvate înainte de a putea fi evaluată adevărata valoare

adăugată a acestor sisteme de imagistică hibridă. Aceste tehnologii hibride sunt de aşteptat să extindă rolul imagisticii cardiace la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

REFERINȚE

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). Actualizare ghid ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţiei Americane de Inimă Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile 2001 pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Medicină a Pieptului de către Societatea Internaţională de Transplantare a Inimii şi L.G. Societatea de ritm. Circulaţie, 112, e154-e235.

Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., et al. (2008). Ghidurile ESC pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2008: Grupul de lucru pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2008 al Societăţii Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociaţia pentru insuficienţă cardiacă a ESC (HFA) şi aprobat de Societatea Europeană de Medicină Intensivă (ESICM). Eur Heart J, 29, 2388-2442.

Senni, M., Rodeheffer, RJ, Tribouilloy, CM, et al. (1999). Utilizarea ecocardiografiei în managementul insuficienţei cardiace congestive în comunitate. J Am Coll Cardiol, 33, 104-170.

Kirkpatrick, JN, Vannan, MA, Narula, J., et al. (2007). Ecocardiografia în insuficienţa cardiacă: aplicaţii, utilitate şi noi orizonturi. J Am Coll Cardiol, 50, 381-390.

Lang, RM, Bierig, M., Devereux, RB, et al. (2005). Recomandări pentru cuantificarea camerei: un raport al Comitetului de ghiduri şi standarde al Societăţii Americane de Ecocardiografie şi al Grupului de Scriere pentru Cuantificarea Camerei, elaborat în colaborare cu Asociaţia Europeană de Ecocardiografie, o ramură a Societăţii Europene de Cardiologie. J Am Soc Echocardiogr, 18, 1440-1403.

0. Mulvagh, SL, Rakowski, H., Vannan, MA, şi colab. (2008). Declaraţie de consens al Societăţii Americane de Ecocardiografie privind aplicaţiile clinice ale agenţilor de contrast ultrasonic în ecocardiografie. J Am Soc Echocardiogr, 21, 1179-1201.

Gopal, AS, Shen, Z., Sapin, PM şi colab. (1995). Evaluarea funcţiei cardiace prin ecocardiografie tridimensională comparativ cu metodele convenţionale neinvazive. Circulation, 92, 842-853.

Pouleur, AC, le Polain de Waroux, JB, Pasquet, A., et al. (2008). Evaluarea masei şi volumelor ventriculare stângi prin ecocardiografie tridimensională la pacienţii cu sau fără anomalii de mişcare a peretelui: comparaţie cu imagistica prin rezonanţă magnetică cine. Inima, 94, 1050-1057.

Jenkins, C., Bricknell, K., Chan, J., şi colab. (2007). Comparaţia ecocardiografiei bi şi tridimensionale cu imagistica prin rezonanţă magnetică secvenţială pentru evaluarea volumului ventriculului stâng şi a fracţiei de ejecţie în timp la pacienţii cu infarct miocardic vindecat. Am J Cardiol, 99, 300-306.

Hendel, RC, Patel, MR, Kramer, CM, et al. (2006). ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 criterii de adecvare pentru tomografia computerizată cardiacă şi imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundaţia pentru calitatea direcţiilor strategice Grupul de lucru privind criteriile de adecvare, Colegiul American de Radiologie, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea Americană de Resonografie Cardiologică, Societatea Americană de Magnetic Cardiologie Societatea Nord-Americană pentru Imagistica Cardiacă, Societatea pentru Angiografie şi Intervenţii Cardiovasculare şi Societatea de Radiologie Intervenţională. J Am Coll Cardiol, 48, 1475-1497.

Klocke, FJ, Baird, MG, Lorell, BH şi colab. (2003). Ghidurile ACC/AHA/ASNC pentru utilizarea clinică a imagisticii cu radionuclizi cardiaci - rezumat executiv: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul ACC/AHA/ASNC de revizuire a Ghidurilor din 1995 pentru utilizarea clinică a imagistică cu radionuclizi cardiaci). J Am Coll Cardiol, 42, 1318-1333.

Zaret, BL (2008). Performanţa cardiacă. În BL Zaret, & GA Beller (Eds.), Clinical nuclear cardiology. Stadiul tehnicii şi direcţiile viitoare (pp. 175-187). St. Louis: Mosby.

Chua, T., Yin, LC, Thiang, TH, şi colab. (2000). Acurateţea evaluării automate a funcţiei ventriculare stângi cu SPECT de perfuzie gated în prezenţa defectelor de perfuzie şi a disfuncţiei ventriculare stângi: corelaţie cu ventriculografia şi ecocardiografia cu radionuclizi de echilibru. JNucl Cardiol, 7, 301-311.

Faber, TL, Vansant, JP, Pettigrew, RI, et al. (2001). Evaluarea volumelor endocardice ventriculare stângi şi a fracţiilor de ejecţie calculate din SPECT cu perfuzie închisă cu imagistica prin rezonanţă magnetică: compararea a două metode. J Nucl Cardiol, 8, 645-651.

Hansen, CL, Goldstein, RA, Akinboboye, OO, et al. (2007). Perfuzia şi funcţia miocardică: tomografie computerizată cu emisie de un singur foton. J Nucl Cardiol, 14, e39-e60.

Machac, J., Bacharach, SL, Bateman, TM, et al. (2006). Tomografia cu emisie de pozitroni, perfuzia miocardică şi imagistica metabolismului glucozei. J Nucl Cardiol, 13, e121-e151.

Ziadi, MC, Beanlands, RSB, deKemp, R., şi colab. Diagnosticul şi prognosticul în bolile cardiace folosind imagistica de perfuzie PET cardiacă. În Zaret BL, Beller GA, editori. Cardiologie nucleară clinică. Stadiul tehnicii şi direcţiile viitoare. St. Louis, Mosby, în presă.

Diaz, RA, Nihoyannopoulos, P., Athanassopoulos, G., şi colab. (1991). Utilitatea ecocardiografiei pentru a diferenţia cardiomiopatia dilatată de insuficienţa cardiacă congestivă indusă de coronare. Am J Cardiol, 68, 1224-1227.

Cheesman, MG, Leech, G., Chambers, J., et al. (1998). Rolul central al ecocardiografiei în diagnosticul şi evaluarea insuficienţei cardiace. Societatea Britanică de Ecocardiografie. Inimă, 80 (Supliment 1), S1-S5.

Armstrong, WF şi Zoghbi, WA (2005). Ecocardiografia de stres: metodologia actuală şi aplicaţii clinice. J Am Coll Cardiol, 45, 1739-1747.

Douglas, PS, Khandheria, B., Stainback, RF, şi colab. (2008). ACCF/ASE/ACEP/AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 criterii de adecvare pentru ecocardiografia de stres: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundaţia de Adecvare Criteriile Task Force, Societatea Americană de Ecocardiografie, Colegiul American al Medicilor de Urgenţă, Asociaţia Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea de Tomografie şi Intervenţie Cardiovasculară, Societatea de Tomografie şi Cardiovasculară şi Society for Cardiovascular Magnetic Resonance: aprobat de Heart Rhythm Society şi Society of Critical Care Medicine. Circulaţie, 117, 1478-1497.

Elhendy, A., Sozzi, F., van Domburg, RT, et al. (2005). Efectul ischemiei miocardice în timpul ecocardiografiei de stres cu dobutamina asupra mortalităţii cardiace la pacienţii cu insuficienţă cardiacă secundară cardiomiopatiei ischemice. Am J Cardiol, 96, 469-473.

McCrohon, JA, Moon, JC, Prasad, SK, et al. (2003). Diferenţierea insuficienţei cardiace legate de cardiomiopatia dilatată şi boala coronariană folosind rezonanţa magnetică cardiovasculară îmbunătăţită cu gadoliniu. Circulation, 108, 54-59.

Mahrholdt, H., Wagner, A., Deluigi, CC, et al. (2006). Prezentarea, modelele de afectare a miocardului şi cursul clinic al miocarditei virale. Circulaţie, 114, 1581-1590.

Mahrholdt, H., Goedecke, C., Wagner, A., et al. (2004). Evaluarea rezonanţei magnetice cardiovasculare a miocarditei umane: o comparaţie cu histologie şi patologia moleculară. Circulation, 109, 1250-1258.

Wilson, JM, Villareal, RP, Hariharan, R., et al. (2002). Imagistica prin rezonanţă magnetică a fibrozei miocardice în cardiomiopatia hipertrofică. Tex Heart Inst J, 29, 176-180.

Smedema, JP, Snoep, G., van Kroonenburgh, MP, şi colab. (2005). Evaluarea acurateţei rezonanţei magnetice cardiovasculare îmbunătăţite cu gadoliniu în diagnosticul sarcoidozei cardiace. J Am Coll Cardiol, 45, 1683-1690.

Nagel, E., Lehmkuhl, HB, Bocksch, W., şi colab. (1999). Diagnosticul neinvaziv al anomaliilor de mişcare a peretelui induse de ischemie cu utilizarea RMN-ului de stres cu dobutamina cu doze mari: comparaţie cu ecocardiografia de stres cu dobutamina. Circulation, 99, 763-770.

Kramer, CM, Barkhausen, J., Flamm, SD, şi colab. (2008). Protocoale standardizate pentru imagistica prin rezonanţă magnetică cardiovasculară (CMR), societatea pentru rezonanţa magnetică cardiovasculară: Grupul operativ al Consiliului de Administraţie privind protocoalele standardizate. J Cardiovasc Magn Reson, 10, 35.

Nagel, E., Lehmkuhl, HB, Klein, C., şi colab. (1999). Influenţa calităţii imaginii asupra acurateţei diagnosticului imagistică prin rezonanţă magnetică de stres cu dobutamina în comparaţie cu ecocardiografia de stres cu dobutamina pentru detectarea neinvazivă a ischemiei miocardice. Z Kardiol, 88, 622-630.

Kuijpers, D., Ho, KY, van Dijkman, PR, et al. (2003). Rezonanţa magnetică cardiovasculară cu dobutamina pentru detectarea ischemiei miocardice cu utilizarea marcajului miocardic. Circulaţie, 107, 1592-1597.

Jahnke, C., Nagel, E., Gebker, R., şi colab. (2007). Valoarea prognostică a testelor de stres prin rezonanţă magnetică cardiacă: perfuzia de stres cu adenozină şi imagistica în mişcare a peretelui de stres cu dobutamina. Tiraj, 115, 1769-1776.

Schwitter, J., Wacker, CM, van Rossum, AC, şi colab. (2008). MR-IMPACT: comparaţie a rezonanţei magnetice cardiace de perfuzie cu tomografia computerizată cu emisie de un singur foton pentru detectarea bolii coronariene într-un studiu multicentric, multiventor, randomizat. Eur Heart J, 4, 480-489.

Schwitter, J., Nanz, D., Kneifel, S., şi colab. (2001). Evaluarea perfuziei miocardice în boala coronariană prin rezonanţă magnetică: o comparaţie cu tomografia cu emisie de pozitroni şi angiografia coronariană. Circulation, 103, 2230-2235.

Ibrahim, T., Nekolla, SG, Schreiber, K., et al. (2002). Evaluarea rezervei de flux coronarian: comparaţie între imagistica prin rezonanţă magnetică cu contrast şi tomografia cu emisie de pozitroni. J Am Coll Cardiol, 39, 864-870.

Nagel, E., Klein, C., Paetsch, I., şi colab. (2003). Măsurători de perfuzie prin rezonanţă magnetică pentru detectarea neinvazivă a bolii coronariene. Circulation, 108, 432-437.

Elkington, AG, Gatehouse, PD, Ablitt, NA, şi colab. (2005). Reproductibilitatea interstudii a rezonanţei magnetice cardiovasculare de perfuzie cantitativă. J Cardiovasc Magn Reson, 7, 815-822.

Hachamovitch, R., Hayes, SW, Friedman, JD, et al. (2003). Comparaţia beneficiului de supravieţuire pe termen scurt asociat cu revascularizarea în comparaţie cu terapia medicală la pacienţii fără boală coronariană anterioară supuşi tomografiei computerizate cu perfuzie miocardică de stres cu emisie de foton unic. Circulaţie, 107, 2900-2907.

Hachamovitch, R., Rozanski, A., Hayes, SW, et al. (2006). Predicţia beneficiului terapeutic din procedurile de revascularizare miocardică: sunt necesare măsurători atât ale fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng în repaus, cât şi ale ischemiei miocardice induse de stres? J Nucl Cardiol, 13, 768-778.

Wackers, FJ, Boala coronariană: stresul la efort. În BL Zaret, GA Beller, editori. Cardiologie nucleară clinică. Stadiul tehnicii şi direcţiile viitoare. St. Louis, în presă, Mosby, pp. 215-232.

Shaw, LJ, Berman, DS, Maron, DJ şi colab. (2008). Terapie medicală optimă cu sau fără intervenţie coronariană percutanată pentru a reduce sarcina ischemică: rezultate din substudiul nuclear al studiului privind rezultatele clinice folosind revascularizarea şi evaluarea agresivă a medicamentelor (COURAGE). Circulaţie, 117, 1283-1291.

Di Carli, MF, Prcevski, P., Singh, TP, et al. (2000). Fluxul sanguin miocardic, funcţia şi metabolismul în uimire repetitivă. J Nucl Med, 41, 1227-1234.

Bax, JJ, Poldermans, D., Elhendy, A., et al. (1999). Îmbunătăţirea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng, a simptomelor insuficienţei cardiace şi a prognosticului după revascularizare la pacienţii cu boală coronariană cronică şi miocard viabil detectat prin ecocardiografie de stres cu dobutamina. J Am Coll Cardiol, 34, 163-169.

Sawada, S., Bapat, A., Vaz, D., et al. (2003). Valoarea incrementală a viabilităţii miocardice pentru predicţia prognosticului pe termen lung la pacienţii revascularizaţi chirurgical cu disfuncţie ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 42, 2099-2105.

Camici, PG, Prasad, SK şi Rimoldi, OE (2008). Uimirea, hibernarea şi evaluarea viabilităţii miocardice. Tiraj, 117, 103-114.

Baer, FM, Voth, E., Schneider, CA, et al. (1995). Comparaţia imagistică prin rezonanţă magnetică cu dobutamina-gradient-eco cu doze mici şi tomografia cu emisie de pozitroni cu [18F]fluorodeoxiglucoză la pacienţii cu boală coronariană cronică. O abordare funcţională şi morfologică a detectării viabilităţii miocardice reziduale. Circulation, 91, 1006-1015.

Baer, FM, Theissen, P., Crnac, J., et al. (2000). Comparaţie cap la cap a ecocardiografiei dobutamină-transoesofagiană şi imagistica prin rezonanţă magnetică dobutamină pentru predicţia recuperării funcţionale a ventriculului stâng la pacienţii cu boală coronariană cronică. Eur Heart J, 21, 981-991.

Rehwald, WG, Fieno, DS, Chen, EL, et al. (2002). Concentraţiile de agent de contrast pentru imagistica prin rezonanţă magnetică miocardică după leziuni ischemice reversibile şi ireversibile. Circulation, 105, 224-229.

Kim, RJ, Fieno, DS, ParrishTB şi colab. (1999). Relaţia dintre creşterea întârziată a contrastului RMN cu leziunile ireversibile, vârsta infarctului şi funcţia contractilă. Tiraj, 100, 1992-2002.

Wagner, A., Mahrholdt, H., Holly, TA, şi colab. (2003). IRM cu contrast şi imagistica de rutină cu perfuzie prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT) pentru detectarea infarctului miocardic subendocardic: un studiu imagistic. Lancet, 361, 374-379.

Kim, RJ, Wu, E., Rafael, A., şi colab. (2000). Utilizarea imagisticii prin rezonanţă magnetică îmbunătăţită cu contrast pentru a identifica disfuncţia miocardică reversibilă. N Engl J Med, 343, 1445-1453.

Schinkel, AF, Poldermans, D., Elhendy, A., et al. (2007). Evaluarea viabilităţii miocardice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Nucl Med, 48, 1135-1146.

Bax, JJ, van der Wall, EE şi Harbinson, M. (2004). Tehnici cu radionuclizi pentru evaluarea viabilităţii miocardice şi a hibernării. Heart, 90 (Supliment. 5), v26-v33.

Schinkel, AF, Bax, JJ, Poldermans, D., et al. (2007). Hibernarea miocardului: diagnostic şi rezultate pentru pacient. Curr Probl Cardiol, 32, 375-410.

Chareonthaitawee, P., Gersh, BJ, Araoz, PA, şi colab. (2005). Revascularizarea în disfuncţia ventriculară stângă severă: rolul testării viabilităţii. J Am Coll Cardiol, 46, 567-574.

Sawada, SG, Allman, KC, Muzik, O., şi colab. (1994). Tomografia cu emisie de pozitroni detectează dovezi de viabilitate în restul defectelor de tehneţiu-99m sestamibi. J Am Coll Cardiol, 23, 92-98.

Bax, JJ, Poldermans, D., Elhendy, A., et al. (2001). Sensibilitatea, specificitatea şi precizia predictivă a diferitelor tehnici neinvazive pentru detectarea miocardului hibernant. Curr Probl Cardiol, 26, 147-186.

Schelbert, HR, Beanlands, R., Bengel, F., et al. (2003). Perfuzia miocardică PET şi imagistica metabolismului glucozei: partea 2 - orientări pentru interpretare şi raportare. J Nucl Cardiol, 10, 557-571.

Beanlands, RS, deKemp, RA, Smith, S., et al. (1997). Imagistica PET cu F-18-fluorodeoxiglucoză modifică luarea deciziilor clinice la pacienţii cu funcţie ventriculară afectată. Am J Cardiol, 79, 1092-1095.

Haas, F., Augustin, N., Helper, K., et al. (2000). Cursul de timp şi amploarea ameliorării miocardului disfuncţional la pacienţii cu boală coronariană şi funcţia ventriculară stângă sever deprimată după revascularizare: corelaţie cu constatările tomografice cu emisie de pozitroni. J Am Coll Cardiol, 36, 1927-1934.

Beanlands, RS, Hendry, PJ, Masters, RG şi colab. (1998). Întârzierea revascularizării este asociată cu rata de mortalitate crescută la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă şi miocard viabil pe imagistica tomografică cu emisie de pozitroni cu fluor 18-fluorodeoxiglucoză. Tiraj, 98, II51-II56.

Tarakji, KG, Brunken, R., McCarthy, PM şi colab. (2006). Testarea viabilităţii miocardice şi efectul intervenţiei precoce la pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng avansat. Tiraj, 113, 230-237.

Beanlands, RS, Nichol, G., Huszti, E., et al. (2007). F-18-fluorodeoxiglucoză tomografie cu emisie de pozitroni asistată de imagistica pentru gestionarea pacienţilor cu disfuncţie ventriculară stângă severă şi suspectare de boală coronariană: un studiu randomizat, controlat (PARR-2). J Am Coll Cardiol, 50, 2002-2012.

Gaasch, WH şi Meyer, TE (2008). Răspunsul ventricularului stâng la insuficienţa mitrală: implicaţii pentru management. Circulation, 118, 2298-2303.

Bonow, RO, Carabello, BA, Chatterjee, K., et al. (2008). 2008 Actualizare focalizată încorporată în ghidurile ACC/AHA 2006 pentru managementul pacienţilor cu boală cardiacă valvulară: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 1998 pentru managementul pacienţilor cu boală cardiacă valvulară): susţinut de Societatea de anghezie cardiovasculară şi de Cardiovascular Society for Cardiovascular Society Intervenţii şi Societatea Chirurgilor Toracici. Tiraj, 118, e523-e661.

Zoghbi, WA, Enriquez-Sarano, M., Foster, E., et al. (2003). Recomandări pentru evaluarea severităţii insuficienţei valvulare native cu ecocardiografie bidimensională şi Doppler. J Am Soc Echocardiogr, 16, 777-802.

Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., et al. (2009). Evaluarea ecocardiografică a stenozei valvei: recomandări EAE/ASE pentru practica clinică. J Am Soc Echocardiogr, 22, 1-23.

Monin, JL, Monchi, M., Gest, V., et al. (2001). Stenoză aortică cu disfuncţie ventriculară stângă severă şi gradienţi de presiune transvalvular scăzut: stratificarea riscului prin ecocardiografie cu dobutamină în doză mică. J Am Coll Cardiol, 37, 2101-2107.

Monin, JL, Quere, JP, Monchi, M., et al. (2003). Stenoza aortică cu gradient scăzut: stratificarea riscului operator şi predictori pentru rezultatul pe termen lung: un studiu multicentric care utilizează hemodinamica stresului cu dobutamina. Circulation, 108, 319-324.

Higgins, CB, Wagner, S., Kondo, C., şi colab. (1991). Evaluarea bolii valvulare cardiace cu imagistica prin rezonanţă magnetică eco gradient cine. Circulation, 84, 198-207.

Globits, S., & Higgins, CB (1995). Evaluarea bolii cardiace valvulare prin imagistica prin rezonanţă magnetică. Am Heart J, 129, 369-381.

Caruther, SD, Lin, SJ, Brown, P., şi colab. (2003). Valoarea practică a imagistică prin rezonanţă magnetică cardiacă pentru cuantificarea clinică a stenozei valvei aortice: comparaţie cu ecocardiografia. Circulation, 108, 2236-2243.

Friedrich, MG, Schulz-Menger, J., Poetsch, T., et al. (2002). Cuantificarea stenozei aortice valvulare prin imagistica prin rezonanţă magnetică. Am Heart J, 144, 329-334.

John, AS, Dill, T., Brandt, RR, şi colab. (2003). Rezonanţa magnetică pentru evaluarea zonei valvei aortice în stenoza aortică: cum se compară cu standardele de diagnostic actuale? J Am Coll Cardiol, 42, 519-526.

Kupfahl, C., Honold, M., Meinhardt, G., et al. (2004). Evaluarea stenozei aortice prin imagistica prin rezonanţă magnetică cardiovasculară: comparaţie cu tehnicile clinice de rutină stabilite. Heart, 90, 893-901.

Zile, MR, Baicu, CF, & Gaasch, WH (2004). Insuficienţă cardiacă diastolică - anomalii în relaxarea activă şi rigiditatea pasivă a ventriculului stâng. N Engl J Med, 350, 1953-1959.

Paulus, WJ, Tschope, C., Sanderson, JE, et al. (2007). Cum se diagnostichează insuficienţa cardiacă diastolică: o declaraţie de consens cu privire la diagnosticul insuficienţei cardiace cu fracţiune normală de ejecţie a ventriculului stâng de către Asociaţiile de insuficienţă cardiacă şi ecocardiografie ale Societăţii Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 28, 2539-2550.

Oh, JK, Hatle, L., Tajik, AJ şi colab. (2006). Insuficienţa cardiacă diastolică poate fi diagnosticată prin ecocardiografie cuprinzătoare bidimensională şi Doppler. J Am Coll Cardiol, 47, 500-506.

Lester, SJ, Tajik, AJ, Nishimura, RA, et al. (2008). Deblocarea misterelor funcţiei diastolice: descifrarea Pietrei Rosetta 10 ani mai târziu. J Am Coll Cardiol, 51, 679-689.

Nagueh, SF, Appleton, CP, Gillebert, TC şi colab. (2009). Recomandări pentru evaluarea funcţiei diastolice a ventriculului stâng prin ecocardiografie. J Am Soc Echo- cardiogr, 22, 107-133.

Abhayaratna, WP, Seward, JB, Appleton, CP şi colab. (2006). Dimensiunea atrială stângă: determinanţi fiziologici şi aplicaţii clinice. J Am Coll Cardiol, 47, 2357-2363.

Dokainish, H., Sengupta, R., Pillai, M., et al. (2008). Evaluarea funcţiei sistolice ventriculare stângi folosind ecocardiografie la pacienţii cu fracţiune de ejecţie păstrată şi presiune diastolică crescută. Am J Cardiol, 101, 1766-1771.

Dokainish, H., Zoghbi, WA, Lakkis, NM, şi colab. (2005). Puterea predictivă incrementală a peptidei natriuretice de tip B şi ecocardiografie Doppler tisulară în prognosticul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 45, 1223-1226.

Koyama, J., Ray-Sequin, PA şi Falk, RH (2003). Funcţia miocardică longitudinală evaluată prin ecocardiografie Doppler tisulară cu viteza tisulară, deformarea şi rata de deformare la pacienţii cu amiloidoză cardiacă AL (primară). Circulation, 107, 2446-2452.

Nagueh, SF, Middleton, KJ, Kopelen, HA, et al. (1997). Imagistica Doppler tisulară: o tehnică neinvazivă pentru evaluarea relaxării ventriculului stâng şi estimarea presiunilor de umplere. J Am Coll Cardiol, 30, 1527-1533.

Kasner, M., Westermann, D., Steendijk, P., et al. (2007). Utilitatea ecocardiografiei Doppler şi a imagistică Doppler tisulară în estimarea funcţiei diastolice în insuficienţa cardiacă cu fracţie de ejecţie normală: un studiu comparativ de cateterism Doppler-conductanţă. Circulation, 116, 637-647.

Dokainish, H., Zoghbi, WA, Lakkis, NM, şi colab. (2004). Evaluarea optimă neinvazivă a presiunilor de umplere a ventriculului stâng: o comparaţie a ecocardiografiei Doppler tisulară şi a peptidei natriuretice de tip B la pacienţii cu catetere de arteră pulmonară. Circulation, 109, 2432-2439.

Rivas-Gotz, C., Manolios, M., Thohan, V., et al. (2003). Impactul fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng asupra estimării presiunilor de umplere a ventriculului stâng folosind Doppler tisular şi viteza de propagare a fluxului. Am J Cardiol, 91, 780-784.

Fieno DS, Jaffe, WC, Simonetti, OP şi colab. (2002). TrueFISP: evaluarea preciziei pentru măsurarea masei ventriculare stângi într-un mod animal. JMagn Reson Imaging, 15, 526-531.

Plein, S., Bloomer, TN, Ridgway, JP, et al. (2001). Imagistica prin rezonanţă magnetică cu precesiune liberă în stare de echilibru a inimii: comparaţie cu imagistica gradientecho segmentată în spaţiu k. J Magn Reson Imaging, 14, 230-236.

Alfakih, K., Bloomer, T., Bainbridge, S., et al. (2004). O comparaţie a masei ventriculare stângi între ecocardiografia bidimensională, folosind imagistica fundamentală şi armonică tisulară, şi RMN cardiac la pacienţii cu hipertensiune arterială. Eur J Radiol, 52, 103-109.

Semelka, RC, Tomei, E., Wagner, S., et al. (1990). Reproductibilitatea interstudii a măsurătorilor dimensionale şi funcţionale între studiile de rezonanţă magnetică cinematografică în ventriculul stâng anormal morfologic. Am Heart J, 119, 1367-1373.

Sachdev, V., Shizukuda, Y., Brenneman, CL, et al. (2005). Remodelarea volumetrică atrială stângă este predictivă pentru capacitatea funcţională în cardiomiopatia hipertrofică neobstructivă. Am Heart J, 149, 730-736.

Therkelsen, SK, Groenning, BA, Svendsen, JH, et al. (2005). Volumul şi funcţia atrială şi ventriculară în fibrilaţia atrială persistentă şi permanentă, un studiu imagistic prin rezonanţă magnetică. J Cardiovasc Magn Reson, 7, 465-473.

Hudsmith, LE, Cheng, AS, Tyler, DJ şi colab. (2007). Evaluarea volumelor atriale stângi la 1,5 tesla şi 3 tesla utilizând imagistica cinematografică FLASH şi SSFP. J Cardiovasc Magn Reson, 9, 673-679.

Paelinck, BP, Lamb, HJ, Bax, JJ şi colab. (2004). Maparea fluxului MR a modificărilor induse de dobutamina în funcţia cardiacă diastolică. J Magn Reson Imaging, 19, 176-181.

Rathi, VK, Doyle, M., Yamrozik, J., et al. (2008). Evaluarea de rutină a funcţiei diastolice a ventriculului stâng prin rezonanţă magnetică cardiovasculară: o abordare practică. J Cardiovasc Magn Reson, 10, 36.

Tseng, WY, Liao, TY şi Wang, JL (2002). Funcţii normale sistolice şi diastolice ale ventriculului stâng şi atriului stâng prin imagistica prin rezonanţă magnetică cine. J Cardiovasc Magn Reson, 4, 443-457.

Westwood, MA, Wonke, B., Maceira, AM şi colab. (2005). Funcţia diastolică a ventriculului stâng în comparaţie cu rezonanţa magnetică cardiovasculară T2* pentru detectarea precoce a supraîncărcării miocardice cu fier în talasemia majoră. J Magn Reson Imaging, 22, 229-233.

Maceira, AM, Prasad, SK, Khan, M., et al. (2006). Funcţia sistolică şi diastolică a ventriculului drept de referinţă normalizată în funcţie de vârstă, sex şi suprafaţă corporală de la rezonanţa magnetică cardiovasculară de precesiune liberă. Eur Heart J, 27, 2879-2888.

Paelinck, BP, de Roos, A., Bax, JJ, et al. (2005). Fezabilitatea imagistică prin rezonanţă magnetică tisulară: un studiu pilot în comparaţie cu imagistica Doppler tisulară şi măsurarea invazivă. J Am Coll Cardiol, 45, 1109-1116.

Marcus, JT, Gotte, MJ, van Rossum, AC şi colab. (1997). Funcţia miocardică în regiunile infarctate şi îndepărtate la începutul infarctului la om: evaluarea prin etichetare prin rezonanţă magnetică şi analiza deformarii. Magn Reson Med, 38, 803-810.

Kuijer, JP, Marcus, JT, Gotte, MJ şi colab. (2002). Tulpini miocardice tridimensionale la sfârşitul sistolei şi în timpul diastolei în ventriculul stâng al oamenilor normali. J Cardiovasc Magn Reson, 4, 341-351.

Edvardsen, T., Rosen, BD, Pan, L., şi colab. (2006). Disfuncţia diastolică regională la persoanele cu hipertrofie ventriculară stângă măsurată prin imagistica prin rezonanţă magnetică marcată - Studiul multietnic al aterosclerozei (MESA). Am Heart J, 151, 109-114.

Castillo, E., Osman, NF, Rosen, BD, şi colab. (2005). Evaluarea cantitativă a funcţiei miocardice regionale cu etichetare MR într-un studiu multicentric: acordul interobservator şi intraobservator al analizei rapide a tulpinii cu fază armonică (HARP) RMN. J Cardiovasc Magn Reson, 7, 783-791.

Rademakers, FE, Buchalter, MB, Rogers, WJ, et al. (1992). Disocierea dintre derularea şi umplerea ventriculului stâng. Accentuarea prin catecolamine. Circulaţie, 85, 1572-1581.

Stuber, M., Scheidegger, MB, Fischer, SE, şi colab. (1999). Modificări ale mişcării miocardice locale la pacienţii care suferă de suprasolicitare de presiune din cauza stenozei aortice. Circulation, 100, 361-368.

Dong, SJ, Hees, PS, Siu, CO şi colab. (2001). Evaluarea RMN a relaxării LV prin rata de deztors: o nouă măsură de fază izovolumică a tau. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 281, H2002-H2009.

Eguchi, M., Tsuchihashi, K., Hotta, D., et al. (2000). Scanarea perfuziei miocardice cu tecnețiu-99m sestamibi/tetrofosmină în sarcoidoza cardiacă şi noncardică. Cardiologie, 94, 193-199.

Spirito, P., Maron, BJ, & Bonow, RO (1986). Evaluarea neinvazivă a funcţiei diastolice a ventriculului stâng: analiza comparativă a tehnicilor ecocardiografice Doppler şi angiografice cu radionuclizi. J Am Coll Cardiol, 7, 518-526.

Lindqvist, P., Calcutteea, A., & Henein, M. (2008). Ecocardiografia în evaluarea funcţiei inimii drepte. Eur J Echocardiogr, 9, 225-234.

Meluzin, J., Spinarova, L., Bakala, J., et al. (2001). Imagistica tisulară Doppler pulsată a vitezei mişcării sistolice inelare tricuspidiene; o metodă nouă, rapidă şi neinvazivă de evaluare a funcţiei sistolice a ventriculului drept. Eur Heart J, 22, 340-348.

Dokainish, H., Sengupta, R., Patel, R., et al. (2007). Utilitatea imagistică Doppler a ţesutului ventricular drept pentru a prezice rezultatul insuficienţei cardiace ventriculare stângi independent de funcţia diastolică a ventriculului stâng. Am J Cardiol, 99, 961-965.

Gondi, S. şi Dokainish, H. (2007). Doppler ţesut ventricular drept şi imagistica de tulpină: gata pentru utilizare clinică?. Ecocardiografie, 24, 522-532.

Lee, KS, Abbas, AE, Khandheria, BK şi colab. (2007). Evaluarea ecocardiografică a parametrilor hemodinamici ai inimii drepte. J Am Soc Echocardiogr, 20, 773-782.

Chow, PC, Liang, XC, Lam, WW şi colab. (2008). Dissincronia ventriculară dreaptă mecanică la pacienţi după operaţia de comutare atrială pentru transpunerea arterelor mari. Am J Cardiol, 101, 874-881.

Henkens, IR, van Straten, A., Schalij, MJ, et al. (2007). Predicţia rezultatului înlocuirii valvei pulmonare în tetralogia adulţilor la pacienţii Fallot. Ann Thorac Surg, 83, 907-911.

Schoen, SP, Kittner, T., Bohl, S., şi colab. (2006). Închiderea transcateter a defectelor septului atrial îmbunătăţeşte volumul ventriculului drept, masa, funcţia, presiunea pulmonară şi clasa funcţională: un studiu imagistic prin rezonanţă magnetică. Heart, 92, 821-826.

Coats, L., Khambadkone, S., Derrick, G., şi colab. (2006). Consecinţele fiziologice şi clinice ale ameliorării obstrucţiei tractului de ieşire a ventriculului drept târziu după repararea defectelor cardiace congenitale. Tiraj, 113, 2037-2044.

Grothues, F., Moon, JC, Bellenger, NG, et al. (2004). Reproductibilitatea interstudii a volumelor, funcţiei şi masei ventriculare drepte cu rezonanţă magnetică cardiovasculară. Am Heart J, 147, 218-223.

Alfakih, K., Plein, S., Bloomer, T., et al. (2003). Comparaţia măsurătorilor volumului ventricularului drept între orientarea axială şi cea scurtă folosind imagistica prin rezonanţă magnetică cu precesiune liberă în stare de echilibru. JMagn Reson Imaging, 18, 25-32.

Alfakih, K., Plein, S., Thiele, H., et al. (2003). Dimensiuni normale ale ventriculului stâng şi drept uman pentru RMN, aşa cum au fost evaluate prin eco gradient turbo şi secvenţe de imagistică de precesie liberă la starea de echilibru. J Magn Reson Imaging, 17, 323-329.

Hudsmith, LE, Petersen, SE, Francis, JM şi colab. (2005). Dimensiunile normale ale ventriculului stâng şi dreptului uman şi ale atriului stâng utilizând imagistica prin rezonanţă magnetică cu precesiune liberă în stare de echilibru. J Cardiovasc Magn Reson, 7, 775-782.

Tandri, H., Daya, SK, Nasir, K., şi colab. (2006). Valori de referinţă normale pentru ventriculul drept adult prin imagistica prin rezonanţă magnetică. Am J Cardiol, 98, 1660-1664.

Marcus, JT, Vonk-Noordegraff, A., Roeleveld, RJ, et al. (2001). Umplerea ventriculară stângă afectată din cauza supraîncărcării presiunii ventriculare drepte în hipertensiunea pulmonară primară: monitorizare neinvazivă prin RMN. Cufăr, 119, 1761-1765.

Gan, CT, Lankhaar, JW, Marcus, JT, et al. (2006). Umplerea ventriculară stângă afectată din cauza interacţiunii ventriculare dreapta la stânga la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 290, H1528-H1533.

Gorcsan, J., III, Abraham, T., Agler, DA, et al. (2008). Ecocardiografie pentru terapia de resincronizare cardiacă: recomandări pentru performanţă şi raportare - un raport de la Societatea Americană de Ecocardiografie Dyssynchrony Writing Group aprobat de Heart Rhythm Society. J Am Soc Echocardiogr, 21, 191-213.

Gorcsan, J., III (2008). Rolul ecocardiografiei în determinarea candidaturii pentru terapia de resincronizare cardiacă. Curr Opin Cardiol, 23, 16-22.

Van de Veire, NR, Bleeker, GB, de Sutter, J., et al. (2007). Imagistica de sincronizare a ţesuturilor măsoară cu precizie asincronia ventriculară stângă şi prezice răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă. Inima, 93, 1034-1039.

Penicka, M., Bartunek, J., De Bruyne, B., et al. (2004). Îmbunătăţirea funcţiei ventriculare stângi după terapia de resincronizare cardiacă este prezisă de ecocardiografia imagistică Doppler tisulară. Circulation, 109, 978-983.

Yu, CM, Zhang, Q., Fung, JW, şi colab. (2005). Un instrument nou pentru evaluarea asincroniei sistolice şi identificarea respondenţilor la terapia de resincronizare cardiacă prin imagistica de sincronizare tisulară. J Am Coll Cardiol, 45, 677-684.

Lim, P., Buakhamsri, A., Popovic, ZB, et al. (2008). Indicele de întârziere a tulpinii longitudinale prin imagistica de urmărire a speckle: un nou marker de răspuns la terapia de resincronizare cardiacă. Circulaţie, 118, 1130-1137.

Chung, ES, Leon, AR, Tavazzi, L., et al. (2008). Rezultatele studiului Predictorii de răspuns la CRT (PROSPECT). Circulation, 117, 2608-2616.

Moss, AJ, Zareba, W., Hall, WJ, et al. (2002). Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienţii cu infarct miocardic şi fracţie de ejecţie redusă. N Engl J Med, 346, 877-883.

Anglia, B., Lee, A., Tran, T., şi colab. (2005). Criterii de rezonanţă magnetică pentru studiile viitoare ale terapiei de resincronizare cardiacă. J Cardiovasc Magn Reson, 7, 827-834.

Helm, RH, Byrne, M., Helm, PA, şi colab. (2007). Harta tridimensională a locului optim de stimulare a ventriculului stâng pentru resincronizarea cardiacă. Circulation, 115, 953-961.

White, JA, Yee, R., Yuan, X., şi colab. (2006). Imagistica prin rezonanţă magnetică cu îmbunătăţire întârziată prezice răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă la pacienţii cu asincronie intraventriculară. J Am Coll Cardiol, 48, 1953-1960.

Nazarian, S., Bluemke, DA, Lardo, AC, et al. (2005). Evaluarea prin rezonanţă magnetică a substratului pentru tahicardia ventriculară inductibilă în cardiomiopatia nonischemică. Circulaţie, 112, 2821-2825.

Adabag, MS, Maron, BJ, Appelbaum, E., şi colab. (2008). Apariţia şi frecvenţa aritmiilor în cardiomiopatia hipertrofică în relaţie cu îmbunătăţirea întârziată a rezonanţei magnetice cardiovasculare. J Am Coll Cardiol, 51, 1369-1374.

Kwon, DH, Setser, RM, Popovic, ZB şi colab. (2008). Asocierea fibrozei miocardice, electrocardiografiei şi tahiaritmiei ventriculare în cardiomiopatia hipertrofică: un studiu RMN cu contrast întârziat. Int J Cardiovasc Imaging, 6, 617-625.

Schmidt, A., Azevedo, CF, Cheng, A., şi colab. (2007). Eterogenitatea ţesutului de infarct prin imagistica prin rezonanţă magnetică identifică o susceptibilitate crescută la aritmia cardiacă la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă. Tiraj, 115, 2006-2014.

Siegrist, PT, Comte, N., Holzmeister, J., et al. (2008). Efectele programării întârzierii AV asupra resincronizării ventriculare: rolul ventriculografiei cu radionuclizi. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 35, 1516-1522.

Henneman, MM, Chen, J., Dibbets-Schneider, P., şi colab. (2007). Poate asincronia VS, aşa cum a fost evaluată cu analiza de fază pe SPECT cu perfuzie miocardică închisă, să prezică răspunsul la CRT? J Nucl Med, 48, 1104-1111.

Thompson, K., Saab, G., Birnie, D., şi colab. (2006). Este alterat metabolismul glucozei septale la pacienţii cu bloc de ramură stângă şi cardiomiopatie ischemică? J Nucl Med, 47, 1763-1768.

Nowak, B., Stellbrink, C., Sinha, AM şi colab. (2004). Efectele terapiei de resincronizare cardiacă asupra fluxului sanguin miocardic măsurat prin tomografia cu emisie de pozitroni în apă oxigen-15 în cardiomiopatia dilatată idiopatică şi blocul de ramură stângă. Am J Cardiol, 93, 496-499.

Lindner, O., Sorensen, J., Vogt, J., şi colab. (2006). Eficienţa cardiacă şi consumul de oxigen măsurat cu 11C-acetat PET după terapia de resincronizare cardiacă pe termen lung. J Nucl Med, 47, 378-383.

Ypenburg, C., Schalij, MJ, Bleeker, GB, et al. (2006). Gradul de viabilitate pentru a prezice răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă ischemică. J Nucl Med, 47, 1565-1570.

Sugeng, L., Mor-Avi, V., & Lang, RM (2008). Ecocardiografia tridimensională: majoratul. Inima, 94, 1123-1125.

Nikitin, NP, Constantin, C., Loh, PH şi colab. (2006). Ecocardiografie tridimensională de nouă generaţie pentru măsurători volumetrice şi funcţionale ale ventriculului stâng: comparaţie cu rezonanţa magnetică cardiacă. Eur J Echocardiogr, 7, 365-372.

Tamborini, G., Brusoni, D., Torres Molina, JE, et al. (2008). Fezabilitatea unei ecocardiografii tridimensionale de nouă generaţie pentru măsurători volumetrice şi funcţionale ale ventriculului drept. Am J Cardiol, 102, 499-505.

Suh, IW, Song, JM, Lee, EY şi colab. (2008). Volumul atriului stâng măsurat prin ecocardiografie tridimensională în timp real prezice rezultatele clinice la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă şi în ritm sinusal. J Am Soc Echocardiogr, 21, 439-445.

Perk, G., Tunick, PA şi Kronzon, I. (2007). Imagistica bidimensională non-Doppler prin ecocardiografie - de la consideraţii tehnice la aplicaţii clinice. J Am Soc Echocardiogr, 20, 234-243.

Wang, J., Khoury, DS, Yue, Y., şi colab. (2008). Răsucirea ventriculului stâng şi deformarea circumferenţială păstrate, dar deformarea longitudinală şi radială deprimată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică. Eur Heart J, 29, 1283-1289.

Wang, J., Khoury, DS, Yue, Y., şi colab. (2007). Frecvenţa de derulare a ventriculului stâng prin ecocardiografie de urmărire a speckle. Circulation, 116, 2580-2586.

Dokainish, H., Sengupta, R., Pillai, M., et al. (2008). Utilitatea noilor indici de tulpină diastolică şi rata de deformare pentru estimarea presiunii de umplere a ventriculului stâng. Am J Cardiol, 101, 1504-1509.

De Boeck, BW, Kirn, B., Teske, AJ, et al. (2008). Cartografierea tridimensională a modelelor de activare mecanică, asincronismului contractil şi a decoordonării prin ecocardiografie bidimensională a tulpinilor: raţiunea şi proiectarea unui nou set de instrumente software. Ecografia Cardiovasc, 6, 22.

Osman, NF, Kerwin, WS, McVeigh, ER şi colab. (1999). Urmărirea mişcării cardiace folosind imagistica prin rezonanţă magnetică în fază armonică cinematografică (HARP). Magn Reson Med, 42, 1048-1060.

Valette, H., Syrota, A., & Merlet, P. (1996). Utilizarea de radiofarmaceutice PET pentru a sonda receptorii cardiaci. În M. Schwaiger (Ed.), Tomografia cu emisie de pozitroni cardiace (pp. 331-351). Boston: Kluwer.

Bengel, FM şi Schwaiger, M. (2004). Evaluarea funcţiei neuronale simpatice cardiace folosind imagistica PET. J Nucl Cardiol, 11, 603-616.

Matsui, T., Tsutamoto, T., Maeda, K., et al. (2002). Valoarea prognostică a imagisticii repetate cu 123I-metaiodobenzilguanidină la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată cu insuficienţă cardiacă congestivă înainte şi după tratamente optimizate - comparaţie cu factorii neuroumorali. Circ J, 66, 537-543.

Gerson, MC, Craft, LL, McGuire, N., şi colab. (2002). Carvedilolul îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu cardiomiopatie dilatată idiopatică şi o gamă largă de funcţii ale sistemului nervos simpatic, măsurate prin iod 123 metaiodobenzilguanidină. J Nucl Cardiol, 9, 608-615.

Hughes S. ADMIRE-HF: Noul test de imagistică ajută la definirea mai bună a riscului în insuficienţa cardiacă (articol online): http://www.theheart.org/article/956053.do. Accesat la 13 ianuarie 2010.

Fallavollita, JA, Luisi, AJ, Jr., Michalek, SM, et al. (2006). Predicţia evenimentelor aritmice cu tomografie cu emisie de pozitrone: proiectare şi metode de studiu PAREPET. Contemp Clin Trials, 27, 374-388.

Messina, SA, Aras, O., & Dilsizian, V. (2007). Recuperarea întârziată a metabolismului acizilor graşi după ischemia miocardică tranzitorie: o potenţială ţintă imagistică pentru „memoria ischemică". Curr Cardiol Rep, 9, 159-165.

Beanlands, RS şi Schwaiger, M. (1995). Modificări ale consumului de oxigen miocardic şi eficienţei cu terapia insuficienţei cardiace măsurate prin PET cu acetat 11C. Can J Cardiol, 11, 293-300.

Yoshinaga, K., Katoh, C., Noriyasu, K., et al. (2003). Reducerea rezervei de flux coronarian în zonele cu şi fără ischemie la imagistica de perfuzie de stres la pacienţii cu boală coronariană: un studiu folosind PET cu apă marcată cu oxigen 15. J Nucl Cardiol, 10, 275-283.

Kaufmann, PA şi Camici, PG (2005). Măsurarea fluxului sanguin miocardic prin PET: aspecte tehnice şi aplicaţii clinice. J Nucl Med, 46, 75-88.

Di Carli, MF şi Hachamovitch, R. (2007). Noua tehnologie pentru evaluarea neinvaziva a bolii coronariene. Circulation, 115, 1464-1480.

Pichler, BJ, Wehrl, HF, Kolb, A., şi colab. (2008). Tomografia cu emisie de pozitroni/ imagistica prin rezonanţă magnetică: următoarea generaţie de imagistică multimodală? Semin Nucl Med, 38, 199-208.

CAPITOLUL 37

# Utilizarea biomarkerilor în evaluarea insuficienţei cardiace

Leo Slavin, Lori B. Daniels şi Alan S. Maisel

Concluzie, 557

Abordarea diagnosticului de insuficienţă cardiacă acută este complexă şi provocatoare, deoarece are manifestări eterogene şi semne şi simptome nespecifice.1 În mod clasic, studenţii sunt învăţaţi că o anamneză atentă la pacienţii care prezintă insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) provoacă simptome de dispnee, ortopnee şi dispnee paroxistică nocturnă, în timp ce examenul fizic venos, ragulale şi presiunea crescută3. galop şi edem periferic pitting (vezi şi capitolul 35). Cu toate acestea, este bine documentat că, în practică, manifestarea clinică a insuficienţei cardiace, chiar şi în combinaţie cu radiografii toracice, electrocardiograme şi evaluări standard de laborator, deseori nu confirmă diagnosticul. Adesea, clinicienii trebuie să ia în considerare alte cauze ale dispneei, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică sau pneumonia, care pot întârzia tratamentul necesar. Creşterea şi dezvoltarea diferitelor clase de biomarkeri îmbunătăţesc înţelegerea patogenezei, diagnosticului şi prognosticului insuficienţei cardiace.

## BIOMARKERI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

Morrow şi de Lemos2 au propus trei criterii necesare pentru ca un biomarker să fie util clinic. În primul rând, testul trebuie să fie precis, precis şi rapid disponibil pentru clinician la un cost relativ scăzut. În al doilea rând, biomarkerul ar trebui să ofere informaţii suplimentare care nu sunt presupuse din constatările evaluării clinice. În al treilea rând, valoarea măsurată absolută ar trebui să ajute în luarea deciziilor clinice.2 În prezent, puţini biomarkeri pot îndeplini toate aceste cerinţe. Biomarkerii care îndeplinesc aceste criterii reflectă diferitele mecanisme (cum ar fi întinderea biomecanică, inflamaţia şi leziunile miocitelor) care sunt implicate în fiziopatologia şi istoria naturală a insuficienţei cardiace. Aceşti markeri, individual şi în comun, oferă informaţii importante pentru evaluarea progresiei bolii, diagnosticarea exacerbărilor acute şi stabilirea prognosticului.

### Markeri ai întinderii miocardice

#### *Peptide natriuretice*

**Biologie. Trei peptide natriuretice majore - peptida natriuretică atrială (ANP), peptida natriuretică de tip B (BNP) și peptida natriuretică de tip C - contracarează efectele supraîncărcării de volum sau activării adrenergice a sistemului**

**cardiovascular. ANP este sintetizat în primul rând în atrii, stocat în granule şi, sub declanşatoare minore, cum ar fi exerciţiul, este eliberat în circulaţie.3 BNP are stocare minimă în granule şi este sintetizat şi secretat în explozii în primul rând de către ventriculi.3 Peptida natriuretică de tip C este un produs al celulelor endoteliale şi poate fi protectoare în circulaţia post-miocardică în remodelare. ANP şi BNP se leagă de diferite ţesuturi şi induc vasodilataţie, natriureză şi diureză.5**

Presiunea ventriculară stângă sau supraîncărcarea de volum are ca rezultat stresul peretelui miocardic care iniţiază sinteza peptidei natriuretice precursoare de tip pro-B (pre-proBNP). Pre-proBNP este iniţial scindat la proBNP şi apoi la BNP, forma biologic activă, şi fragmentul N-terminal inactiv, NT-proBNP (Figura 37-1). Mecanismul de acţiune al peptidelor natriuretice este mediat prin receptorii de peptide natriuretice legaţi de membrană (NPR). NPR-A se leagă de preferinţă ANP şi BNP, iar NPR-B leagă în primul rând peptida natriuretică de tip C. Interacţiunea peptidă natriuretică-receptor activează enzima guanilil ciclază, care duce la producerea de guanozin monofosfat ciclic. Clearance-ul peptidelor natriuretice este mediată prin NPR-C, degradarea prin



**FIGURA 37-1 Sinteza peptidei natriuretice de tip B (BNP) şi a peptidei natriuretice de tip B amino terminal (NT-proBNP).**

BNP ►

(32 de aminoacizi)
Activ

pacienţii cu dispnee; sensibilitatea şi specificitatea acestuia au fost demonstrate în diagnosticul de ICC (ASC = 0,94).14 A fost propus un nivel de cutoff al NT-proBNP mai mic de 300 pg/mL pentru a exclude insuficienţa cardiacă ca cauză a dispneei.

Utilizarea peptidelor natriuretice s-a dovedit, de asemenea, a fi semnificativ rentabilă. În studiul BNP pentru evaluarea dificultăţii acute de respiraţie (BASEL), 452 de pacienţi din departamentul de urgenţă cu dispnee au fost repartizaţi aleatoriu unor afecţiuni care implicau o singură măsurare a nivelului BNP faţă de nici o astfel de măsurare. Cercetătorii au raportat o reducere cu 10% a ratei de admitere şi o scădere de 3 zile a duratei mediane a şederii cu utilizarea nivelului BNP, ceea ce a reprezentat o economie totală a costurilor de 1800 USD per pacient, fără o creştere a mortalităţii sau spitalizări repetate15.

**Niveluri crescute de peptide natriuretice în alte situaţii clinice. Pentru utilizarea optimă a peptidelor natriuretice, este important să fiţi conştienţi de scenarii clinice, altele decât insuficienţa cardiacă acută, care pot determina creşterea nivelului de peptide natriuretice. Pacienţii cu antecedente de insuficienţă cardiacă, dar fără o exacerbare acută pot avea niveluri intermediare de BNP, aşa cum s-a arătat în studiul Breathing Not Properly.13 Sindromul coronarian acut este, de asemenea, asociat cu niveluri crescute de peptide natriuretice: Ischemia acută provoacă disfuncţie diastolică tranzitorie, care are ca rezultat creşterea presiunii ventriculare stângi, creşterea presiunii ventriculare stângi, creşterea stresului de sinteză a peretelui şi adiasei. BNP.17 Rolul BNP este poate cel mai util în diferenţierea între cauzele cardiace şi pulmonare ale dificultăţii de respiraţie. Deşi valorile peptidelor natriuretice pot fi crescute la niveluri intermediare la pacienţii cu boală pulmonară subiacentă, acestea tind să rămână semnificativ mai mici decât la pacienţii care prezintă ICC. vs. 109 pg/mL, P < 0,0001).13 În plus, disfuncţia inimii pe partea dreaptă de la embolie pulmonară semnificativă hemodinamic, boala pulmonară severă şi hipertensiune pulmonară pot duce la niveluri crescute de peptide natriuretice.19-22 Prin urmare, atunci când nivelurile de peptide natriuretice sunt considerate intermediare şi alte niveluri de peptide natriuretice sunt considerate intermediare faţă de alte niveluri acute ale pacientului. cauzele care pun viaţa în pericol ale dispneei.**

Stările hiperdinamice de sepsis, ciroză şi hipertiroidism pot fi, de asemenea, asociate cu niveluri crescute de peptide natriuretice.23-25 Aceste niveluri sunt, de asemenea, crescute în contextul fibrilaţiei atriale.26 Studiul Breathing Not Properly a demonstrat că BNP a funcţionat încă bine la pacienţii cu fibrilaţie atrială; ASC a fost de 0,84, în comparaţie cu 0,91 pentru întreaga cohortă. Creşterea limitei la 200 pg/mL pentru aceşti pacienţi a îmbunătăţit specificitatea şi valoarea predictivă pozitivă pentru diagnosticarea insuficienţei cardiace.27

**Avertismente. Pe lângă stresul peretelui, alţi factori au fost asociaţi cu niveluri crescute de peptide natriuretice. Îmbătrânirea pare să fie asociată cu niveluri crescute de BNP, independent de gradul de disfuncţie diastolică.10-11. Mecanismele posibile pot include alterarea funcţiei renale, modificări ale biosintezei şi procesării peptidelor natriuretice la nivel celular sau o reducere a clearance-ului receptorului NPR-C.28 Femeile par să aibă acelaşi nivel de peptide natriuretice decât bărbaţii. vârsta.10,11 Deşi motivele acestei diferenţe de sex nu sunt clare, unii autori au propus că diferenţele de estrogen sau testosteron pot fi responsabile.10,29**

Asocierea dintre nivelurile de peptide natriuretice şi funcţia renală este complexă. În cazul disfuncţiei renale, concentraţiile crescute de peptide natriuretice pot proveni din creşterea presiunii atriale, a presiunii sistemice sau a masei ventriculare. Mulţi pacienţi cu boală renală au hipertensiune arterială care are ca rezultat hipertrofie semnificativă a ventriculului stâng, iar afecţiunile cardiace comorbide sunt, de asemenea, frecvente.

Această interacţiune dintre inimă şi rinichi la pacienţii cu funcţie renală redusă reprezintă o componentă a creşterii nivelurilor de peptide natriuretice, reflectând niveluri ridicate de peptide natriuretice fiziologice „adevărate”. mai puţin de 60 ml/min/1,7 m2.31

Interpretarea nivelurilor de NT-proBNP în contextul disfuncţiei renale este mai dificilă deoarece clearance-ul nu este mediat de NPR-C sau de endopeptidază neutră şi este mai dependent de funcţia renală. GFR pare să fie mai puternic corelat cu NT-proBNP (r = -0,55) decât cu BNP, deşi discrepanţa poate fi oarecum mai puţin proeminentă la pacienţii cu ICC acută (r = -0,33 pentru nivelul NT-proBNP şi r = -0,18 pentru nivelul BNP). 60 mL/min/1,7 m2 au fost încă cei mai puternici predictori ai rezultatului, iar cercetătorii au sugerat un nivel de limită mai mare, de peste 1200 pg/mL, pentru diagnosticul de insuficienţă cardiacă. GFR, atât nivelurile BNP cât şi NT-proBNP oferă încă informaţii importante de diagnostic şi prognostic la pacienţii cu disfuncţie renală.

Mai multe studii au demonstrat o relaţie inversă între indicele de masă corporală şi nivelurile BNP.11,35-37 Motivele pentru aceasta nu sunt pe deplin elucidate, deşi unii autori au postulat o teorie a clearance-ului crescut mediat de niveluri crescute de NPR-C în adipocite38; Datele pentru acest lucru sunt contradictorii.34,39 Un studiu al pacienţilor care au suferit o intervenţie chirurgicală bariatrică a arătat o creştere atât a nivelurilor de BNP, cât şi a NT-proBNP după intervenţie chirurgicală, ceea ce sugerează că reglarea în jos a producţiei de peptide natriuretice în obezitate, mai degrabă decât clearance-ul crescut, poate fi responsabilă pentru nivelurile mai scăzute de peptide natriuretice în populaţia

obeză, în ciuda valorilor mai scăzute ale peptidelor natriuretice40. îşi păstrează capacitatea de diagnostic la pacienţii obezi, deşi la niveluri limită mai mici.37

Edemul pulmonar fulger, ICC cu cauze în amonte de ventriculul stâng (adică insuficienţă mitrală acută şi stenoză mitrală) şi boala pericardică nu duc la creşteri substanţiale ale peptidelor natriuretice.30 În edemul pulmonar fulger, din cauza cantităţilor mici de peptide natriuretice care sunt preformate şi care se află în peptide natriuretice care sunt preformate şi care se găsesc în peretele secretor şi granulele, întârzie expresia stresului dintre peretele şi granulele secretoare, întârzie expresia stresului între peretele şi granulele secretoare. nivelurile de peptide natriuretice sunt disproporţionat de scăzute în comparaţie cu simptomele.30 Pacienţii cu boală pericardică constrictivă pot prezenta simptome de insuficienţă cardiacă dreaptă; totuşi, deoarece pericardul rigid limitează întinderea miocardului, nivelurile de peptide natriuretice sunt de obicei normale sau minim crescute.30,41.

**Prognoză. A existat o creştere extraordinară a datelor care demonstrează puterea prognostică a peptidelor natriuretice într-o varietate de situaţii clinice. Mai mulţi cercetători au raportat că nivelurile de peptide natriuretice la pacienţii care se prezintă la departamentul de urgenţă cu insuficienţă cardiacă sunt predictive pentru evenimente cardiovasculare viitoare. Fiecare creştere de 100 pg/mL este asociată cu o creştere de 35% a riscului de deces în insuficienţa cardiacă.42 Studiul prospectiv, multicentric Rapid ED Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT), care a implicat 464 de pacienţi care s-au prezentat la departamentul de urgenţă cu insuficienţă cardiacă, a arătat că nivelul BNP era predictiv pentru viitoarele insuficienţă cardiacă şi evaluarea evenimentelor asociate cu insuficienţa cardiacă a fost superioară pentru evaluarea mortalităţii de urgenţă a medicului. severitatea bolii. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică, nivelul BNP oferă informaţii puternice de prognostic privind supravieţuirea şi deteriorarea stării funcţionale.43 La peste 4300 de pacienţi ambulatori cu insuficienţă cardiacă cronică din Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), pacienţii cu cea mai mare creştere a nivelului BNP în ciuda terapiei au avut cele mai mari rate de morbiditate şi mortalitate.44**

Pe lângă insuficienţa cardiacă, atât nivelurile de BNP, cât şi de NT-proBNP au o valoare prognostică puternică la pacienţii cu boli coronariene.

boala arterială, sindromul coronarian acut şi boala valvulară cardiacă şi în predicţia morţii subite cardiace.45-50 Terapia de monitorizare

***Pacient internat. Câţiva cercetători au evaluat relaţia dintre nivelurile de peptide natriuretice şi presiunea capilară pulmonară (PCWP) derivată din catetere hemodinamice invazive.51 Deoarece în diferite scenarii clinice, aşa cum este descris mai sus, poate exista o discordanţă între nivelurile de peptide natriuretice şi***

***manifestarea clinică, nivelurile de peptide natriuretice nu sunt întotdeauna corelate cu insuficiența cardiacă. cauzată de supraîncărcare de volum, o scădere a PCWP indusă de tratament duce, de obicei, la o scădere rapidă a nivelurilor de BNP (35 până la 50 pg/ml/oră), în special în primele 24 de ore de terapie, dacă se menține debitul adecvat de urină.53***

În managementul pacienților internați cu insuficiență cardiacă, probabil că nu este necesară măsurarea nivelurilor zilnice de peptide natriuretice. În schimb, măsurătorile obținute la internare și înainte de externare pot fi utile în adaptarea intensității terapiei și s-a demonstrat că au implicații prognostice puternice.54-55 O a treia măsurare a nivelului de peptide natriuretice în primele 24 până la 48 de ore după internare sporește adesea succesul unui plan de tratament. Într-un studiu cu 114 pacienți internați cu ICC, rata mortalității sau readmisiei la 6 luni a fost de 15 ori mai mare în rândul pacienților cu un nivel BNP înainte de externare mai mare de 700 pg/mL decât în rândul pacienților cu niveluri BNP mai mici de 350 pg/mL la externare.56

***Ambulatoriu. Monitorizarea nivelurilor de peptide natriuretice în mediul ambulatoriu ar putea ajuta la îmbunătățirea îngrijirii pacientului. Modificările nivelurilor de peptide natriuretice ar putea, potențial, ajuta medicii să titrate agenții de blocare neurohormonală și diureticele mai agresiv și mai sigur. Studiile prospective în acest domeniu au dat rezultate oarecum contradictorii. În studiul Sistolic Heart Failure Treatment Supported by BNP (STARS-BNP), 220 de pacienți cu insuficiență cardiacă și disfuncție ventriculară stângă au fost repartizați aleatoriu pentru a primi terapie ghidată de nivelurile de peptide natriuretice față de standardul de îngrijire; Tratamentul ghidat de peptide natriuretice care a vizat un nivel de BNP mai mic de 100 pg/mL a redus semnificativ decesul și spitalizarea pentru insuficiență cardiacă. rezultatul zilelor în viață în afara spitalului la pacienții al căror tratament a fost ghidat de nivelurile BNP. Cu toate acestea, STARBRITE a înrolat pacienți cu boală mai severă și a folosit un nivel mai ridicat al BNP.58 În ambele studii, clinicienii care au ajustat terapia medicală pe baza nivelurilor de peptide natriuretice au prescris doze mai mari de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și p-blocante.***

La pacienții monitorizați în clinici, este important să se stabilească nivelul „starea de echilibru" al peptidei natriuretice care corespunde stării fluide optimizate a pacientului. Abaterile semnificative de la acest nivel de bază permit diagnosticarea rapidă și instituirea terapiei, cu diureză mai agresivă și urmărire atunci când nivelurile cresc substanțial.59 Valorile care sunt reduse considerabil față de valoarea inițială pot semnala supradiureză și azotemie prerenală iminentă. Având în vedere variabilitatea intraindividuală semnificativă a nivelurilor de peptide natriuretice, o modificare de cel puțin 50% a nivelului de peptide natriuretice la starea de echilibru ar putea fi un impuls rezonabil pentru o evaluare și modificare mai agresivă a tratamentului.30

Adrenomedulină

**Biologie. Nivelul de adrenomedulină, ca şi nivelul peptidelor natriuretice, este crescut în contextul stresului miocardic. Adrenomedulina este o peptidă vasoactivă constând din 52 de aminoacizi care împărtăşeşte omologia cu peptida legată de gena calcitoninei.60 Acţiunile din aval ale adrenomedullinei sunt mediate de o creştere a nivelului de adenozin monofosfat ciclic şi de oxid nitric, care duc la o vasodilataţie puternică, o creştere a debitului cardiac şi natriuris activ. modulatorul este produs din precursorul preproadrenomedulină, care este produs de inimă, medula suprarenală, plămâni, rinichi şi endoteliul vascular.66,67 Nivelurile de adrenomedulină sunt crescute în disfuncţia endotelială, care este frecventă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi indică un prognostic prost. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, magnitudinea creşterii adrenomedullinei corespunde cu severitatea insuficienţei cardiace şi este invers legată de funcţia ventriculară stângă.66,68 Nivelurile adrenomedullinei cresc cu agravarea simptomelor de insuficienţă cardiacă şi PCWP crescută şi sunt reduse cu terapia adecvată. cu toate acestea, proadrenomedulină regională mijlocie (MR-proADM), un alt produs al precursorului, pare a fi mai stabilă clinic şi poate fi măsurată cu uşurinţă.69,70**

**Adrenomedulină şi insuficienţă cardiacă. Într-unul dintre primele studii care au implicat MR-proADM, Khan şi colegii71 au evaluat capacitatea sa de prognostic la 983 de pacienţi după infarct miocardic. Datele au arătat că nivelul MR-proADM a fost crescut la pacienţii care au murit sau au dezvoltat insuficienţă cardiacă (mediană, 1,19 nmol/L [interval intercuartil, 0,09 până la 5,39 nmol/L]), în comparaţie cu supravieţuitorii (mediană, 0,71 nmol/L [interval intercuartil, 0,25 până la 6,006 pmol/l]). ASC-urile pentru MR-proADM, NT-proBNP şi combinaţia ambilor markeri pentru predicţia decesului sau a insuficienţei cardiace au fost de 0,77, 0,79 şi, respectiv, 0,84,71 ceea ce demonstrează că nivelul MR-proADM este un predictor puternic al rezultatului advers la pacienţii după infarct miocardic şi oferă informaţii aditive cu peptide natriuretice.**

Implicaţiile prognostice ale nivelurilor crescute de MR-proADM la pacienţii ambulatori cu cauze atât ischemice, cât şi nonischemice de ICC au fost evaluate de către Adlbrecht şi asociaţii.72 La 786 de pacienţi internaţi cu ICC, ei au demonstrat că nivelul MR-proADM a fost un predictor semnificativ al decesului (raport de risc = 1,77, P < 0,04 luni, de asemenea, predictiv). capacitatea la pacienţii asimptomatici cu factori de risc pentru boala coronariană. Într-un studiu pe 121 de pacienţi, Nishida şi colegii73 au raportat că pacienţii cu niveluri crescute de adrenomedulină au avut un risc mai mare de evenimente cardiovasculare viitoare.

MR-proADM a fost evaluat şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată. Gegenhuber şi asociaţii74 au evaluat utilitatea peptidelor natriuretice, MR-pro-ADM şi a altor biomarkeri în prezicerea mortalităţii la 137 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă acută decompensată. ASC-urile pentru predicţia mortalităţii la 1 an au fost similare pentru nivelul BNP (0,716; interval de încredere [IC] 95%, 0,633 până la 0,790), peptida natriuretică de tip pro-A din regiune medie (MR-proANP) (0,725; IC 95%, 0,64988; 0,64988; 95% CI, 0,624

până la 0,782) și copeptină (0,688; 95% CI, 0,603 până la 0,764).74 În studiul Biomarkers in the Assessment of Congestive Heart failure (BACH), nivelul MR-proADM a fost comparat cu BNP şi NT-proBNP la nivelul de mortalitate la pacienţii decompensaţi în spitalele cu NT-proBNP90 zile la spitalele cu mortalitate decompensată. insuficienţă.75 Din 1641 de pacienți recrutați, 568 (aproximativ o treime) au primit în cele din urmă un diagnostic de insuficiență cardiacă. Datele au arătat că nivelul MR-proADM a fost mai precis decât nivelul BNP sau NT-proBNP la prezicerea rezultatului la 90 de zile.75

**Rezumatul MR-proADM. Adrenomedullina este un biomarker relativ nou care reflectă întinderea biomecanică şi creşte odată cu suprasolicitarea presiunii sau a volumului. Deşi experienţa cu adrenomedulină este limitată, datele disponibile indică faptul că nivelurile acesteia sunt corelate cu nivelurile de peptide natriuretice şi pot oferi informaţii prognostice superioare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută şi cronică.**

Receptor ST2

**Biologie. ST2 este un membru al familiei de receptori de interleukine (IL)-1 şi are două izoforme primare: o formă de receptor transmembranar (ST2L) şi o formă de receptor solubilă (ST2 solubilă), fiecare reglată de diferiţi promotori.76-78 Analiza microarray demonstrează o reglare crescută marcată a transcriptului pentru ambele forme de ST2; forma solubilă prezintă o expresie mai robustă în cardiomiocitele stimulate mecanic.78-79 Ca răspuns la solicitarea mecanică, există, de asemenea, o creştere a transcripţiei şi translaţiei ligandului, IL-33.80 Se crede că cascada de semnalizare IL-33/ST2 joacă un rol critic în reglarea răspunsului miocardic la supraîncărcarea presiunii, care inhibă dezvoltarea fibrozei ST-28 a supraîncărcării de presiune. la modelele de şoarece au demonstrat hipertrofie cardiacă semnificativă, fibroză interstiţială şi dilatarea cavităţii ca răspuns la constricţia aortică transversală.78,84 Un fenotip similar este generat prin perfuzia de ST2 solubil, despre care se crede că serveşte ca receptor momeală, scăzând astfel interacţiunea benefică IL-33 cu ST2L. În acest fel, raportul dintre ST2 solubil şi IL-33 poate regla sistemul IL-33/ST2L.78**

**ST2 şi sindromul coronarian acut. Din punct de vedere clinic, nivelurile ST2 cresc devreme în cursul infarctului miocardic acut şi sunt invers corelate cu funcţia sistolice.79 Când nivelurile ST2 au fost analizate la peste 800 de pacienţi care s-au prezentat la spital cu un infarct miocardic acut cu supradenivelare a undei ST (STEMI), concentraţia de ST2 la momentul prezentării a fost asociată independent, după ajustări pentru mortalitatea în spital, după 30 de ani. hemodinamica, teritoriul infarctului, clasa Killip şi timpul de la debutul simptomelor până la tratament.85 Sabatine şi colegii86 au confirmat utilitatea ST2 ca biomarker de prognostic la 1239 de pacienţi care prezentau STEMI la Clopidogrel ca terapie adjuvantă de reperfuzie—Tromboliza în miocardie. După ajustarea pentru caracteristicile iniţiale şi nivelul NT-proBNP, cercetătorii au arătat că o concentraţie de ST2 peste mediana a fost un predictor puternic al decesului cardiovascular şi al insuficienţei cardiace,**

**independent de caracteristicile iniţiale. Combinaţia dintre nivelurile ST2 şi NT-proBNP a îmbunătăţit semnificativ stratificarea riscului la această populaţie de pacienţi.86**

**ST2 şi insuficienţă cardiacă. La 161 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică severă a Asociaţiei Inimii din New York (NYHA) clasa III sau IV, Weinberg şi colaboratorii87 au demonstrat că modificarea nivelurilor ST2 pe o perioadă de 2 săptămâni a fost un predictor independent al mortalităţii ulterioare sau al necesităţii de transplant. ST2 sa dovedit, de asemenea, a fi un biomarker important la pacienţii care prezintă insuficienţă cardiacă acută decompensată. În studiul PRIDE,88 concentraţiile ST2 au fost măsurate la 593 de pacienţi cu dispnee din departamentul de urgenţă şi s-au dovedit a fi mai mari la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decât la pacienţii cu alte cauze de dispnee (0,50 vs. 0,15 ng/ml; P < 0,001). Un nivel ST2 de 0,20 ng/mL sau mai mare a fost puternic predictiv al decesului la 1 an în întreaga cohortă (raportul de risc = 5,6; 95% CI, 2,2 până la 14,2; P < 0,001). Rata mortalităţii la 1 an a fost mai mică de 4,5% în rândul pacienţilor aflaţi în cel mai mic decil al nivelului ST2, dar de 45% în rândul celor din cel mai înalt decil (Figura 37-3).88 Într-un alt studiu, cercetătorii au investigat modificarea concentraţiilor ST2 în timpul unei spitalizări la 150 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă acută. nivelurile de azot de şase ori între admitere şi externare. Printre pacienţii ale căror valori ST2 au scăzut cu 15,5% sau mai mult în perioada de studiu, incidenţa decesului a fost de 7%, în timp ce cei ale căror niveluri ST2 nu au scăzut cu 15,5% au avut şanse de 33% de a muri în 90 de zile89. stabilite şi clinice, ST2 a rămas un predictor al mortalităţii (hazard ratio = 2,04; 95% CI, 1,3 până la 3,24; P = .0 0 3)90 (vezi Figura 37-3). Cea mai mare rată a mortalităţii a fost observată în subgrupul care a avut concentraţii crescute atât de peptide natriuretice, cât şi de ST2 (vezi Figura 37-3).90**

**Rezumatul ST2. ST2, indus de răspunsul miocardic la presiune sau supraîncărcare de volum, are implicaţii clinice importante pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută şi cronică şi sindrom coronarian acut. Nivelul ST2 este un prognostic puternic al morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare viitoare, oferind informaţii incrementale peptidelor natriuretice.91**

Markeri ai inflamaţiei

Un răspuns inflamator anormal la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este un mecanism pentru progresia şi deteriorarea bolii (vezi şi capitolul 11).92 Ischemia şi alte injurii biologice la adresa inimii declanşează un răspuns imun înnăscut care duce la reglarea în sus a citokinelor proinflamatorii.91 Activarea acestor mediatori are ca rezultat apoptoză, hipertrofie şi dilatare, care accelerează progresia bolii,39-4. caracteristicile insuficienţei cardiace, inclusiv compromisul hemodinamic şi anomaliile vasculare, pot fi explicate prin efectele citokinelor proinflamatorii, inclusiv proteina C reactivă (CRP), factorul de necroză tumorală-a (TNF-a), IL-6 şi IL-18.93-96.

Proteina C-reactivă

**Biologie. CRP este sintetizată de hepatocite ca răspuns în principal la IL-6.97 CRP este un reactant în fază acută, nivelurile sale devenind semnificativ crescute în scurt timp în timpul debutului unui proces inflamator. Este, totuşi, un marker nespecific; nivelurile sale sunt în mod obişnuit crescute în cazurile de infecţie, boli inflamatorii, sindrom coronarian acut, fumat şi procese neoplazice.98 CRP reduce eliberarea de oxid nitric şi creşte expresia endotelinei-1 şi a moleculelor de adeziune endotelială.99 Aceste caracteristici sugerează mecanismele prin care CRP joacă un rol important în bolile vasculare.**

**hsCRP şi dezvoltarea viitoare a insuficienţei cardiace. În patru investigaţii majore bazate pe populaţie (Studiul de sănătate cardiovasculară; Studiul Framingham Heart; Studiul Sănătate, îmbătrânire şi compoziţie corporală [Health ABC] şi Studiul Rotterdam), cercetătorii au studiat dezvoltarea insuficienţei cardiace la populaţiile asimptomatice. La un total de 15.282 de pacienţi vârstnici cu o perioadă de urmărire de 3,6 până la 6,2 ani, a existat o asociere semnificativă între nivelurile crescute de proteină C reactivă de înaltă sensibilitate (hsCRP) şi dezvoltarea insuficienţei cardiace (Tabelul 37-2). În studiul Health ABC, nivelurile ridicate ale altor citokine inflamatorii, cum ar fi TNF-a şi IL-6, au fost, de asemenea, predictive pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace.102 Studiul de la Rotterdam a demonstrat că asocierea dintre hsCRP şi insuficienţa cardiacă a fost mai slabă la femei şi nu a persistat după ajustarea pentru factorii tradiţionali de risc cardiovascular.103.**

hsCRP şi Pacienţii cu risc ridicat. Au fost colectate volume mari de date pentru a examina relaţia dintre hsCRP şi dezvoltarea insuficienţei cardiace la pacienţii cu risc ridicat, în special cei internaţi cu sindrom coronarian acut (Tabelul 37-3).98,104-112. Studiul iniţial, în care Pietila şi colegii104 au monitorizat 188 de pacienţi cu infarct miocardic acut, a evidenţiat imediat un nivel mai ridicat de infarct miocardic în perioada respectivă de ani2. după infarctul miocardic a avut un risc crescut de deces şi de dezvoltare a insuficienţei cardiace. Analiza ulterioară a mai mult de 10.000 de pacienţi a confirmat că nivelurile crescute de CRP sau hsCRP în 24 de ore de la infarctul miocardic acut au fost predictive pentru dezvoltarea pe termen scurt şi lung a insuficienţei cardiace. Unul dintre cele mai mari studii ale acestei asocieri a fost un substudiu de la Tromboliza în infarctul miocardic

**FIGURA 37-3 Rata mortalităţii în rândul pacienţilor internaţi cu insuficienţă cardiacă acută în funcţie de ST2 şi concentraţia de peptidă natriuretică de tip B amino-terminal (NT-proBNP) (A) sau concentraţia de peptidă natriuretică de tip B (BNP) (B). C, Analiza curbei caracteristice receptor-operator, în care nivelul ST2 a fost comparat cu nivelurile de BNP, NT-proBNP şi proteina C reactivă pentru prezicerea morţii la 1 an după spitalizare pentru insuficienţă cardiacă acută. D, Frecvenţa mortalităţii la 1 an în funcţie de decilul ST2. (De la Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Caracteristicile noului biomarker ST2 al familiei interleukinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută. J Am Coll Cardiol 2008;52:1458-1465.)**

(TIMI), în care concentraţiile crescute de hsCRP în 48 de ore de la simptome au fost puternic asociate cu dezvoltarea insuficienţei cardiace.105 Mai recent, analiza datelor de la mai mult de 4000 de pacienţi cu STEMI şi non-STEMI a evidenţiat rate mai mari de evenimente pentru obiectivele cardiovasculare (moarte cardiovasculară, infarct miocardic recurent,

pacienţi cu CRP cu insuficienţă cardiacă în creştere şi cu insuficienţă cardiacă cuarteroronică). angina pectorală stabilă au o asociere similară între nivelul hsCRP şi dezvoltarea insuficienţei cardiace.113-114.

**hsCRP şi prognostic în insuficienţa cardiacă. Implicaţiile prognostice ale hsCRP asupra pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică au fost evaluate în mai multe studii cu un total combinat de peste 0.000 de pacienţi (Tabelul 37-4).98,115-123 Există o asociere semnificativă între creşterea nivelului de hsCRP şi rezultatul cardiovascular mai rău, incluzând mortalitatea, mai slabă calitate a ventriculului stâng sau funcţia sistolică a ventriculului stâng, prevalenţa mai slabă a funcţiei sistolice ale ventriculului stâng sau a simptomelor NYHA de calitate mai slabă sau clasa IV. viata. Această asociere pare să se traducă atât în cauze ischemice, cât şi non-ischemice ale insuficienţei cardiace.98,115-123.**

În schimb, există puţine date cu privire la semnificaţia prognostică a hsCRP în insuficienţa cardiacă acută. Alonso-Martinez şi asociaţii124 au studiat prospectiv rolul hsCRP la 70 de pacienţi internaţi cu insuficienţă cardiacă acută. Datele au arătat că nivelurile crescute ale hsCRP au fost asociate cu rate crescute de readmisie la 18 luni. Ulterior, Mueller şi colegii125 au evaluat 214 pacienţi cu insuficienţă cardiacă acută pentru a determina impactul CRP asupra ratelor mortalităţii de toate cauzele la 24 de luni. Pacienţii din cel mai înalt tertil al CRP au avut rate semnificativ mai mari de mortalitate în spital şi pentru toate cauzele la 24 de luni. Într-un studiu realizat în Finlanda, cercetătorii au evaluat predictorii clinici şi biochimici ai mortalităţii la un an la pacienţii spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă acută. Datele au arătat că CRP crescut a fost predictiv independent al mortalităţii la 1 an.120 Villacorta şi colegii de muncă127 au confirmat că constatarea la 119 pacienţi internaţi în Brazilia pentru insuficienţă cardiacă acută: CRP s-a dovedit a fi cel mai important prognostic al mortalităţii la 1 an. Deşi rolul CRP ca biomarker de prognostic la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă nu a fost încă bine stabilit, date limitate sugerează că poate completa alţi biomarkeri în prezicerea mortalităţii în acest cadru clinic.

Rezumatul CRP. CRP este poate cel mai important marker al inflamaţiei şi este analizat de rutină în practica clinică. Are utilitate validată în prezicerea dezvoltării insuficienţei cardiace la populaţiile cu risc scăzut şi ridicat, precum şi valoare prognostică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. În practică, interpretarea nivelurilor CRP este oarecum îngreunată de faptul că diferite niveluri de limită au fost utilizate în diferite studii, ceea ce face dificilă interpretarea nivelurilor individuale de CRP. Determinarea utilităţii clinice în lumea reală a hsCRP necesită investigaţii suplimentare cu studii uniforme care utilizează teste şi niveluri limită similare.

Markeri ai morţii celulelor miocardice

***troponina***

**Biologie. Moartea celulelor miocardice apare în insuficienţa cardiacă şi poate reprezenta calea finală comună către insuficienţa refractară. Deşi nivelurile de**

**troponină cardiacă sunt markeri bine validaţi ai leziunii miocitelor în timpul infarctului miocardic, mecanismele fiziopatologice care stau la baza creşterii troponinei în insuficienţa cardiacă sunt probabil diferite de cele care stau la baza sindromului coronarian acut.128 Mecanisme multiple, inclusiv inflamaţia, fibroza interstiţială, stresul crescut al peretelui, stresul oxidativ şi neurohorul cardiac sunt responsabile pentru activarea adversă a inimii, neurohorul care duc la activarea adversă a inimii. insuficienţă.129-132 Troponina este o proteină structurală cardiacă care face parte din complexul troponină-tropomiozină, cu o cantitate mică prezentă în citosol.128 Creşteri uşoare ale nivelurilor de troponine au fost documentate într-o serie de boli cardiovasculare, inclusiv insuficienţă cardiacă. Ipotezele pentru care nivelurile de troponine pot fi crescute în cazul insuficienţei cardiace, chiar şi în absenţa ischemiei evidente, includ leziuni miocardice, pierderea integrităţii membranei celulare, tensiune excesivă a peretelui care duce la ischemie subendocardică, apoptoză sau o combinaţie.91-133-134.**

**Troponina şi insuficienţa cardiacă acută. Mai multe studii mici au raportat niveluri crescute ale troponinei cardiace la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată, în absenţa sindromului coronarian acut şi au găsit asocieri între niveluri crescute de troponine şi prognostic nefavorabil. de cTnI (0,7 ± 0,3 ng/mL) au fost asociate cu fracţia de ejecţie a ventriculului stâng inferioară şi a existat o tendinţă către presiuni mai mari în artera pulmonară. La pacienţii care au evidenţiat o îmbunătăţire clinică după internare, nivelurile de cTnI au devenit nedetectabile după câteva zile.139 Cu toate acestea, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă refractară care au murit în cele din urmă în spital, nivelurile detectabile de cTnI au persistat pe tot parcursul perioadei de observaţie.139 Într-un studiu ulterior mai amplu, rolul cTnI în prezicerea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă au fost evaluaţi în avans pentru insuficienţă cardiacă238. transplant.128 Pacienţii cu niveluri detectabile de cTnI de 0,04 ng/ml sau mai mari au avut niveluri mai ridicate de BNP, afectare a hemodinamicii (indicată prin indice cardiac mai mic şi PCWP mai mare), progresie a disfuncţiei ventriculare stângi şi mortalitate crescută (risc relativ, 2,05; IC 95%, 128,422 la 128,422).**

Cercetătorii de la Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) au evaluat asocierea dintre nivelul troponinei cardiace şi evenimentele adverse la 84.872 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă acută decompensată140. .001) decât au făcut-o cei cu niveluri de troponine nedetectabile (odds ratio pentru

moarte, 2,55; 95% CI, 2,24 până la 2,89; P < .001). Studiul a confirmat utilitatea prognostică puternică a nivelurilor crescute de troponină în prezicerea mortalităţii la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă decompensată (Figura 37-5).140

**Troponina şi insuficienţa cardiacă cronică. Rolul leziunii miocitelor în prognosticul pacienţilor stabili cu insuficienţă cardiacă a fost evaluat de Hudson şi colegii.141 Autorii au evaluat asocierea nivelurilor crescute de troponina T cardiacă (cTnT) cu severitatea, cauza şi prognosticul insuficienţei cardiace la 136 de pacienţi stabili, ambulatori. Pacienţii cu niveluri crescute de cTnT au avut un risc crescut de deces**

**sau de spitalizare pentru insuficienţă cardiacă (risc relativ, 2,7; IC 95%, 1,7 până la 4,3; P = 0,001) şi de deces singur (risc relativ, 4,2; CI 95%, 1,8 până la 9,5, P = 0,14 luni, 1,001). din studiul Val-HeFT, Latini şi asociaţii142 au măsurat nivelurile de cTnT şi troponina T (hsTnT) cu sensibilitate ridicată la 4053 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă. Nivelurile de cTnT au fost detectabile la 10,4% din populaţie cu testul cTnT (limită inferioară de detecţie, 0,01 ng/mL), în comparaţie cu nivelurile de htTNT în 92,0% cu noul test hsTnT (limită inferioară de detecţie, 0,001 ng/mL). Pacienţii la care nivelul cTnT a fost crescut sau la care nivelul hsTnT a fost peste mediana (0,012 ng/mL) au avut insuficienţă cardiacă mai severă şi prognostic mai prost.142 Concentraţia crescută de cTnT (nivel cTnT > 0,01 ng/mL) a fost asociată cu un risc crescut de deces (raport riscul IC, 1, 92,0%; 2,52; P < 0,0001) şi risc crescut de prima spitalizare pentru insuficienţă cardiacă (raport de risc, 1,55; IC 95%, 1,25 până la 1,93; P < 0,0001) în modelele multivariabile. Pentru fiecare creştere cu 0,01 ng/ml a nivelului de hsTnT, riscul de deces a crescut cu 5% (95% CI, 4% până la 7%).142**

**Rezumatul troponinei. Nivelul troponinei cardiace, un indicator al necrozei miocardice, este un biomarker stabilit în evaluarea şi managementul sindromului coronarian acut. Există dovezi clare că chiar şi nivelurile scăzute ale troponinei detectabile la pacienţii cu insuficienţă cardiacă au implicaţii prognostice semnificative în ceea ce priveşte morbiditatea şi mortalitatea. Astfel de date sunt valabile pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată şi cronică.**

Markeri ai funcţiei renale (vezi şi capitolul 18)

Lipocalină asociată cu gelatinază neutrofilă

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă care dezvoltă disfuncţie renală concomitentă, managementul este o provocare, necesitând un echilibru atent între terapia diuretică şi terapia vasodilatatoare. Sindromul cardiorenal este un fenomen bine documentat şi este frecvent la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută; aproximativ 60% dintre aceşti pacienţi manifestă o creştere de cel puţin 0,1 mg/dl a nivelului de creatinine în timpul spitalizării.143 Cu toate acestea, insulta nefrotoxică, manifestată prin creşterea nivelului creatininei serice, durează de obicei cel puţin 24 de ore pentru a deveni evidentă. Un biomarker care creşte rapid odată cu leziunea renală acută s-ar putea dovedi a fi foarte puternic în ghidarea terapiei în aceste scenarii clinice complexe.

**Biologie. Lipocalina asociată cu gelatinaza neutrofilă (NGAL) este o moleculă mică (25-kDa) care aparţine unei superfamilii de lipocaline şi este secretată în mod normal în cantităţi mici în plămâni, rinichi, trahee, stomac şi colon. cronică**

**TABELUL 37—3 I Asocierea dintre hsCRP şi dezvoltarea viitoare a insuficienţei cardiace la populaţia cu risc ridicat**

(Continuare)

CH 37

**Utilizarea biomarkerilor în evaluarea insuficienţei cardiace**

CH 37

**TABEL 37-3 I Asocierea dintre hsCRP şi dezvoltarea viitoare a insuficienţei cardiace la populaţia cu risc ridicat – continuare**

pentru rezultatele cardiovasculare şi alte rezultate la pacienţii cu boală coronariană stabilă (multicentric)

*ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; BB, |3-blocant; IMC, indicele de masă corporală; TA, tensiunea arterială; CI, interval de încredere; CK, creatin kinaza; DBP, tensiune arterială diastolică; GFR, rata de filtrare glomerulară; HDL, lipoproteine de înaltă densitate; IC, insuficienta cardiaca; hsCRP, proteină C reactivă de înaltă sensibilitate; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; IM, infarct miocardic; SBP, tensiune arterială sistolica.*

Din Araujo JP, Louren^o P, Azevedo A, et al. Valoarea prognostică a proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate în insuficienţa cardiacă: o revizuire sistematică. J Card Fail 2009;15:256-266.

procesele inflamatorii şi ateroscleroza.144 Acţiunea celulară a NGAL este mediată de legarea la două tipuri de receptori celulari: 24p3R (un transportor de cationi organici de tip creier) şi complexul megalin multiscavenger (găsit pe suprafaţa perie-border a celulelor tubulare renale).140-147 NGAL şi formează un complex de liganzi laterali cu aceşti receptori; aceasta duce la endocitoză mediată de receptor şi la traficul intercelular şi intracelular cu fier.144 Prin epuizarea fierului şi a moleculelor de legare a fierului critice pentru supravieţuirea bacteriilor, NGAL exercită efecte bacteriostatice.145 Pe lângă proprietăţile sale antimicrobiene, experimentele in vitro au demonstrat că NGAL este un biomarker renal indus de stres. În tubii renali, ARN-ul mesager NGAL este supraregulat în câteva ore de la expunerea la stimuli dăunători.144 Producţia de NGAL este rapid indusă şi exprimată la şoareci prin injectarea intraperitoneală de cisplatină, iar creşterea ulterioară a nivelurilor de NGAL precede creşterea nivelului creatininei serice sau a glucozei urinei148.

**NGAL şi leziune renală acută. Promisiunea NGAL ca marker precoce al leziunii renale acute a fost demonstrată în studii clinice mici.149-152 La 71 de copii supuşi bypass-ului cardiopulmonar, Mishra şi asociaţii149 au evaluat nivelurile NGAL atât în ser cât şi în urină la momentul iniţial şi la 2 ore după procedură. Analiza multivariată a confirmat că nivelul NGAL urinar a fost cel mai puternic predictor independent al leziunii renale severe; un nivel de limită de 50 gg/L a fost puternic predictiv pentru debutul leziunii renale acute (ASC = 0,99; sensibilitate, 100%; specificitate, 98%).149 Hirsch şi colegii150 au evaluat utilitatea NGAL în prezicerea nefropatiei induse de substanţe de contrast (CIN) la copiii cu boală cardiacă congenitală91. La pacienţii care au dezvoltat ulterior nefropatie indusă de substanţe de contrast, a existat o creştere semnificativă a NGAL urinar şi a NGAL seric la 2 ore după procedură, conform unui nivel de cutoff de 100 ng/mL (NGAL în urină, 0,92; NGAL seric, 0,91; sensibilitate, 73%; alte studii au confirmat 150% specificitate pentru ambele 150%). observaţii, ceea ce sugerează că măsurarea NGAL poate fi un predictor foarte puternic al leziunii renale acute, indiferent de modul de leziune.151,152.**

**NGAL şi insuficienţă cardiacă. Datele privind utilitatea NGAL în insuficienţa cardiacă sunt limitate. Un mic studiu pe 90 de pacienţi a arătat că, în comparaţie cu subiecţii de control sănătoşi de vârstă şi sex, pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă, aşa cum era de aşteptat, au avut un RFG mai scăzut şi niveluri mai ridicate de NT-proBNP şi excreţie urinară de albumină. .0001). Atât nivelul creatininei serice, cât şi RFG estimat au fost corelate semnificativ cu nivelurile urinare de NGAL.153 Într-un alt studiu care a implicat 40 de pacienţi vârstnici cu ICC, s-au găsit niveluri mai ridicate de NGAL la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decât la subiecţii de control sănătoşi de**

**vârstă (458 vs. 37,8 ng/mL, P = 0,054 a fost găsită în paralel cu o creştere a nivelului de peste 01,154). severitatea insuficienţei cardiace şi s-a dovedit a fi prognostic, în măsura în care în rândul pacienţilor cu un nivel iniţial de NGAL care depăşeşte 783 ng/mL, rata mortalităţii a fost semnificativ mai mare (hazard ratio = 4,08, P = 0,001).154 În ICC, reducerea RFG apare în mare parte din reducerea perfuziei renale, care declanşează hipoperfuzia tubulară, care declanşează hipocroza tubulară51.**

**Rezumat NGAL. Nivelul NGAL reprezintă o premieră în clasa sa: un biomarker de stres renal care semnifică leziuni renale acute. Sale**

(Continuare)

CH 37

**-Eu "**

**o^**

**J**

**o'**

**3**

**5'**

**cp o'**

**o^**

**T**

**o fu**

**?**

**E"**

**n>**

CH 37

**Readmitere pentru agravare**

norepinefrină

*ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; BB, |3-blocant; IMC, indicele de masă corporală; BNP, peptidă natriuretică de tip B; CHD, boală coronariană; CI, interval de încredere; CRP, proteină C-reactivă; GFR, rata de filtrare glomerulară; IC, insuficienta cardiaca; hsCRP, proteină C reactivă de înaltă sensibilitate; IL-6, interleukină-6; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; AINS, medicament antiinflamator nesteroidian; NT-proBNP, peptidă natriuretică de tip N-terminal pro-B; NYHA, Asociația Inimii din New York; SBP, tensiunea arterială sistolica; TNF-a, factor de necroză tumorală-a. Din Araujo JP, Louren^o P, Azevedo A, et al. Valoarea prognostică a proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate în insuficiența cardiacă: o revizuire sistematică. J Card Fail 2009;15:256-266.*

utilitatea în prezicerea dezvoltării insuficienţei renale cu o bună sensibilitate şi specificitate a fost demonstrată în studii mici care au implicat bypass cardiopulmonar şi angiografie. Studiile viitoare pot defini în continuare rolul nivelului NGAL în a ajuta clinicienii să atingă un echilibru adecvat între diuretice, vasodilatatoare şi inotropi atunci când se tratează pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută.

ABORDAREA MULTIMARKER ŞI DIRECŢIA VITORIALĂ

Evoluţia a numeroşi biomarkeri a creat active valoroase pentru clasificarea şi managementul insuficienţei cardiace. Există un interes din ce în ce mai mare pentru utilizarea strategiilor multimarker pentru a stratifica pacienţii cu insuficienţă cardiacă, similar sindroamelor coronariene acute. Interacţiunea în insuficienţa cardiacă dintre tulpina biomecanică, inflamaţie şi leziunea celulară permite unei varietăţi de biomarkeri să conducă împreună la o mai bună înţelegere a patogenezei, diagnosticului clinic şi prognosticului insuficienţei cardiace.91 Acești markeri sunt complementari datelor clinice şi sporesc predicţia morbidităţii şi mortalităţii.

Evaluând asocierea dintre cTnI şi mortalitate în insuficienţa cardiacă avansată, Horwich şi colegii128 au demonstrat că utilizarea atât a nivelurilor de cTnI, cât şi de BNP îmbunătăţeşte şi mai mult valoarea prognostică.128 Pacienţii cu un nivel de cTnI detectabil şi un nivel de BNP care depăşeşte 485 pg/mL au avut un risc de deces de doisprezece ori mai mare decât cei cu un nivel de cTnI nedetectat mai mic decât cei cu un nivel nedetectabil de BNP. 485 pg/ml. Valoarea prognostică a acestei combinaţii a fost confirmată cu testul hsTnT.142 Predicţia a fost, de asemenea, îmbunătăţită cu măsurători ale peptidelor natriuretice şi MR-proADM, ST2 sau CRP.71-88-150 La 983 de pacienţi consecutivi care au suferit infarct miocardic, Khan şi asociaţii au arătat că pacienţii cu stratificare suplimentară a MR au prezentat riscul de prorogare. Nivelurile NT-proBNP peste mediana (P < .001).71 Studiul PRIDE a verificat capacitatea de prognostic a abordării multimarker. Dintre cei 184 de pacienţi cu un nivel de NT-proBNP de 980 pg/ml sau mai mare, 50 (30,4%) au murit. Toţi, cu excepţia unuia dintre cei decedaţi din acest grup, au avut un nivel ST2 de 0,2 ng/ml sau mai mare.88 În schimb, dintre cei 28 de pacienţi cu niveluri de NT-proBNP de

986 pg/mL sau mai mare şi niveluri ST2 mai mici de 0,2 pg/mL, doar 1 (3,5%) a murit la 1 an.88

Dunlay şi colegii157 au utilizat nivelurile CRP, BNP şi cTnT la 593 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă pentru a evalua utilitatea prognostică a abordării multimarker. În rândul pacienţilor cu niveluri de CRP (<11,8 mg/L), BNP (<350 pg/mL) şi cTnT (<0,01 ng/mL) toate mai mici decât mediana, rata mortalităţii la 1 an a fost scăzută (3,3%), în timp ce la cei cu doi sau trei biomarkeri mai mari decât mediana, rata mortalităţii a fost crescută de 5,8%, respectiv 3,8%, respectiv 3,8%. O strategie care implică doi biomarkeri a oferit o îmbunătăţire mai mare în prezicerea riscului de mortalitate pe un an decât utilizarea unui singur biomarker. În acest studiu, totuşi, adăugarea unui al treilea biomarker nu a conferit niciun beneficiu suplimentar faţă de o abordare cu doi biomarkeri.157

Prognosticul pe termen scurt cu o strategie multimarker a fost de asemenea evaluat într-un studiu pe 577 de pacienţi consecutivi internaţi cu insuficienţă cardiacă severă decompensată clasa III sau IV NYHA cu debit scăzut, pentru a determina valoarea prognostică combinată a nivelurilor de internare BNP, cTnI şi hsCRP la 31 de zile.158 Rata totală a mortalităţii în grup a fost de 117,7%. Analiza multivariată Cox a arătat că nivelurile crescute de BNP, cTnI şi hsCRP au fost predictori independenţi ai mortalităţii.158 A existat un risc semnificativ, treptat crescut de moarte cardiacă la 31 de zile, cu un număr crescut de biomarkeri crescuti (P < 0,001).158

Abordarea multimarker oferă informaţii puternice de prognostic atât în insuficienţa cardiacă compensată, cât şi în cea decompensată. Combinaţiile de biomarkeri permit clinicienilor să stratifice mai bine riscul pentru pacienţi şi, probabil, să adapteze terapii mai agresive pentru cei cu un risc prezis mai mare. Pe măsură ce noi biomarkeri sunt dezvoltaţi şi implementaţi, este probabil să urmeze abordări mai puternice cu multimarkeri.

## CONCLUZIE

Utilizarea biomarkerilor a crescut vertiginos din anul 2000. Nivelurile de peptide natriuretice, datorită costului lor scăzut şi capacităţii rapide şi precise de a furniza informaţii suplimentare care nu sunt presupuse din evaluarea clinică, sunt biomarkerii standard. Dar munca cu nivelurile de peptide natriuretice a arătat, de asemenea, că acestea nu trebuie utilizate ca teste de sine stătătoare; mai degrabă sunt utilizate cel mai bine ca adjuvanti la alte teste utilizate de furnizorii de servicii medicale. Există multe avertismente cu privire la utilizarea nivelurilor de peptide natriuretice, aşa cum se va întâmpla cu toţi biomarkerii viitori; astfel, există întotdeauna multe de învăţat despre ele. În cele din urmă, deoarece condiţiile patologice complexe sunt larg răspândite, vor fi necesare grupuri de biomarkeri multipli în evaluare, stratificarea riscului şi, în cele din urmă, iniţierea şi urmărirea tratamentului.

## REFERINȚE


Stevenson, LW şi Perloff, JK (1989). Fiabilitatea limitată a semnelor fizice pentru stabilirea hemodinamicii în insuficienţa cardiacă cronică. JAMA, 261, 884-888.

Morrow, DA şi de Lemos, JA (2007). Criterii de referinţă pentru evaluarea noilor biomarkeri cardiovasculari. Circulation, 115, 949-952.

Yasue, H., Yoshimura, M., Sumida, H., şi colab. (1994). Localizarea şi mecanismul de secreţie a peptidei natriuretice de tip B în comparaţie cu acele peptide natriuretice de tip A la subiecţii normali şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Tiraj, 90, 195-203.

Yoshimura, M., Yasue, H., Okumura, K., et al. (1993). Diferite modele de secreţie de peptidă natriuretică atrială şi peptidă natriuretică cerebrală la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 87, 464-469.

Nakao, K., Ogawa, Y., Suga, S., şi colab. (1992). Biologia moleculară şi biochimia sistemului peptidic natriuretic. II: receptori peptidici natriuretici. J Hypertens, 10, 11111114.

Chen, HH (2007). Insuficienţă cardiacă: o stare de deficienţă sau rezistenţă a peptidei natriuretice ale creierului sau ambele!. J Am Coll Cardiol, 49, 1089-1091.

Shimizu, H., Masuta, K., Aono, K., şi colab. (2002). Forme moleculare ale peptidei natriuretice ale creierului uman în plasmă. Clin Chim Acta, 316, 129-135.

Lam, CS, Burnett, JC, Jr., Costello-Boerrigter, L., et al. (2007). Forme alternative de peptidă natriuretică de tip B circulantă şi de peptidă natriuretică de tip B în populaţia generală. J Am Coll Cardiol, 49, 1193-1202.

Forfia, PR, Lee, M., Tunin, RS, et al. (2007). Inhibarea acută a fosfodiesterazei 5 imită efectele hemodinamice ale efectelor peptidei natriuretice de tip B în inima canină eşuată, dar nu normală. J Am Coll Cardiol, 49, 1079-1088.

Redfield, MM, Rodeheffer, RJ, Jacobsen, SJ şi colab. (2002). Concentraţia plasmatică a peptidei natriuretice din creier: impactul vârstei şi sexului. J Am Coll Cardiol, 40, 976-982.

Wang, TJ, Larson, MG, Levy, D. şi colab. (2002). Impactul vârstei şi sexului asupra nivelurilor plasmatice de peptide natriuretice la adulţii sănătoşi. Am J Cardiol, 90, 254-258.

Daniels, LB, Allison, MA, Clopton, P., şi colab. (2008). Utilizarea peptidelor natriuretice în screeningul pre-participare al sportivilor de facultate. Int J Cardiol, 124, 411-414.

Maisel, AS, Krishnaswamy, P., Nowak, RM, et al. (2002). Măsurarea rapidă a peptidei natriuretice de tip I B în diagnosticul de urgenţă al insuficienţei cardiace. N Engl J Med, I 347, 161-167.

Januzzi, JL, Jr., CamargoAnwaruddin, CAS, et al. (2005). N-terminalul Pro-BNP

Studiul Investigarea Dispneei la Urgenţe (PRIDE). Am J Cardiol, 37 de ani

*95, 948-954.*

Mueller, C., Scholer, A., Laule-Kilian, K., et al. (2004). Utilizarea peptidei natriuretice de tip B în evaluarea şi managementul dispneei acute. N Engl J Med, 350, 647-654.

Moe, GW, Howlett, J., Januzzi, JL, et al. (2007). Testarea peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B îmbunătăţeşte gestionarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă acută suspectată: rezultatele primare ale studiului canadian prospectiv randomizat multicentric IMPROVE-CHF. Circulation, 115, 3103-3110.

Morita, E., Yasue, H., Yoshimura, M., et al. (1992). Creşterea nivelurilor plasmatice de peptidă natriuretică cerebrală la pacienţii cu infarct miocardic acut. Circulaţie, 88, 8291.

Morrison, LK, Harrison, A., Krishnaswamy, P., şi colab. (2002). Utilitatea unui test rapid al peptidei B-natriuretice în diferenţierea insuficienţei cardiace congestive de boala pulmonară la pacienţii care prezintă dispnee. J Am Coll Cardiol, 39, 202-209.

Kucher, N., Printzen, G. şi Goldhaber, SZ (2003). Rolul prognostic al peptidei natriuretice cerebrale în embolia pulmonară acută. Circulation, 107, 2545-2547.

Nagaya, N., Nishikimi, T., Okano, Y., et al. (1998). Nivelurile plasmatice ale peptidei natriuretice ale creierului cresc proporţional cu gradul disfuncţiei ventriculare drepte în hipertensiunea pulmonară. J Am Coll Cardiol, 31, 202-208.

Bando, M., Ishhi, Y., Sugiyama, Y., şi colab. (1999). Niveluri crescute ale peptidei natriuretice din creier în plasmă în insuficienţa respiratorie cronică cu cor pulmonar. Respir Med, 93, 507-514.

Nagaya, N., Nishikimi, T., Uematsu, M., şi colab. (2000). Peptida natriuretică a creierului plasmatic ca indicator de prognostic la pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară. Circulation, 102, 865-870.

Rudiger, A., Gasser, S., Fischler, M., şi colab. (2006). Creşterea comparabilă a peptidei natriuretice de tip B şi a nivelurilor de peptide natriuretice amino-terminale pro-B la pacienţii cu sepsis sever, şoc septic şi insuficienţă cardiacă acută. Crit Care Med, 34, 2140-2144.

Schultz, M., Faber, J., Kistorp, C., şi colab. (2004). Peptida natriuretică de tip N-terminal-pro-B (NT-pro-BNP) în diferite stări ale funcţiei tiroidiene. Clin Endocrinol (Oxf), 60, 54-59.

Yildiz, R., Yildirim, B., Karincaoglu, M., et al. (2005). Peptida natriuretică cerebrală şi severitatea bolii la pacienţii cirotici non-alcoolici. J Gastroenterol Hepatol, 20, 1115-1120.

Ellinor, PT, Low, AF, Patton, K., şi colab. (2005). Niveluri discordante de peptidă natriuretică atrială şi peptidă natriuretică cerebrală în fibrilaţia atrială singură. J Am Coll Cardiol, 45, 82-86.

Knudsen, CW, Omland, T., Clopton, P., et al. (2005). Impactul fibrilaţiei atriale asupra performanţei de diagnosticare a concentraţiei de peptide natriuretice de tip B la pacienţii cu dispnee: o analiză din studiul multinaţional Breathing Not Properly. J Am Coll Cardiol, 46, 838-844.

Kawai, K., Hata, K., Tanaka, K., et al. (2004). Atenuarea acţiunii compensatorii biologice a sistemului peptidic natriuretic cardiac odată cu îmbătrânirea. Am J Cardiol, 93, 719-723.

Chang, AY, Abdullah, SM, Jain, T., şi colab. (2007). Asocierea dintre androgeni, estrogeni şi peptide natriuretice la femeile tinere: observaţii din Dallas Heart Study. J Am Coll Cardiol, 49, 109-116.

Daniels, LB şi Maisel, AS (2007). Peptide natriuretice. J Am Coll Cardiol, 50, 23572368.

McCullough PA, Duc, P., Omland, T., et al. (2003). Peptida natriuretică de tip B şi funcţia renală în diagnosticul insuficienţei cardiace: o analiză din studiul multinaţional Breathing Not Properly. Am J Kidney Dis, 41, 571-579.

Lamb, EJ, Vickery, S. şi Price, CP (2006). Peptidă natriuretică amino-terminală pro-creier pentru a diagnostica insuficienţa cardiacă congestivă la pacienţii cu insuficienţă renală. J Am Coll Cardiol, 48, 1060-1061.

Anwaruddin, S., Lloyd-Jones, DM, Baggish, A., et al. (2006). Funcţia renală, insuficienţa cardiacă congestivă şi măsurarea peptidei natriuretice amino-terminale pro-creier: rezultate din studiul ProBNP Investigation of Dyspnee in the Emergency Department (PRIDE). J Am Coll Cardiol, 47, 91-97.

Costello-Boerrigter, LC, Boerrigter, G., Redfield, MM, et al. (2006). Peptida natriuretică amino-terminală pro-B-tip şi peptidă natriuretică de tip B în comunitatea generală: determinanţi şi detectarea disfuncţiei ventriculare stângi. J Am Coll Cardiol, 47, 345-353.

Mehra, MR, Uber, PA, Park, MH şi colab. (2004). Obezitatea şi nivelurile suprimate de peptide natriuretice de tip B în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 43, 1590-1595.

Wang, TJ, Larson, MG, Levy, D. şi colab. (2004). Impactul obezităţii asupra nivelurilor plasmatice de peptide natriuretice. Circulaţie, 109, 594-600.

Daniels, LB, Clopton, P., Bhalla, V., et al. (2006). Cum afectează obezitatea punctele de reducere pentru peptida natriuretică de tip B în diagnosticul insuficienţei cardiace acute. Rezultatele studiului multinaţional „Respiraţia nu corectă". Am Heart J, 151, 999-1005.

Sarzani, R., Dessi-Fulgheri, P., Paci, VM, et al. (1996). Exprimarea receptorilor de peptide natriuretice în ţesuturile adipoase umane şi în alte ţesuturi. J Endocrinol Invest, 19, 581-585.

Krauser, DG, Lloyd-Jones, DM, Chae, CU, et al. (2005). Efectul indicelui de masă corporală asupra nivelurilor de peptide natriuretice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă acută: o investigaţie ProBNP a dispneei în departamentul de urgenţă (PRIDE). Am Heart J, 149, 744-750.

van Kimmenade, R., van Dielen, F., Bakker, J., et al. (2006). Producţia de peptide natriuretice din creier este scăzută la subiecţii obezi? J Am Coll Cardiol, 47, 886-887.

Leya, FS, Arab, D., Joyal, D., et al. (2005). Eficacitatea nivelurilor de peptide natriuretice ale creierului în diferenţierea pericarditei constrictive de cardiomiopatia restrictivă. J Am Coll Cardiol, 45, 1900-1902.

Doust, JA, Pietrzak, E., Dobson, A., et al. (2005). Cât de bine prezice peptida natriuretică de tip B decesul şi evenimentele cardiace la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: revizuire sistematică. BMJ, 330, 625.

Maisel, A., Hollander, JE, Guss, D., et al. (2004). Rezultatele primare ale studiului cu insuficienţă cardiacă în ambulatoriu al Departamentului de urgenţă rapidă (REDHOT). Un studiu multicentric al nivelurilor de peptide natriuretice de tip B, luarea deciziilor în departamentul de urgenţă şi rezultatele la pacienţii care prezintă dificultăţi de respiraţie. J Am Coll Cardiol, 44, 1328-1333.

Anand, IS, Fisher, LD, Chiang, YT, şi colab. (2003). Modificări ale peptidei natriuretice ale creierului şi norepinefrinei în timp şi mortalitatea şi morbiditatea în Valsartan Heart Failure Trial (Val-FeFT). Circulation, 107, 1278-1283.

Schnabel, R., Lubos, E., Rupprecht, HJ, şi colab. (2006). Peptida natriuretică de tip B şi riscul de evenimente cardiovasculare şi deces la pacienţii cu angină stabilă: rezultate din studiul AtheroGene. J Am Coll Cardiol, 47, 552-558.

Kragelund, C., Gronning, B., Kobel, L., şi colab. (2005). Peptida natriuretică de tip N-terminală pro-B şi mortalitatea pe termen lung în boala coronariană stabilă. N Engl J Med, 352, 666-675.

Bibbins-Domingo, K., Gupta, R., Na, B., et al. (2007). Fragmentul N-terminal al peptidei natriuretice de tip creier prohormon (NT-proBNP), evenimente cardiovasculare şi mortalitate la pacienţii cu boală coronariană stabilă. JAMA, 297, 169-176.

Lindahl, B., Lindback, J., Jernberg, T., şi colab. (2005). Analize în serie ale peptidei natriuretice de tip N-terminal proB la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: un substudiu Fragmin şi revascularizare rapidă în timpul stabilităţii în boala coronariană (FRISC)-II. J Am Coll Cardiol, 45, 533-541.

Berger, R., Huelsman, M., Strecker, K., et al. (2002). Peptida natriuretică de tip B prezice moartea subită la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 105, 2392-2397.

Tapanainen, JM, Lindgren, KS, Makikallio, TH, et al. (2004). Peptide natriuretice ca predictori ai morţii cardiace non-subite şi subite după infarctul miocardic acut în era beta-blocante. J Am Coll Cardiol, 43, 757-763.

Taub, PR, Daniels, LB şi Maisel, AS (2009). Utilitatea nivelurilor de peptide natriuretice de tip B în prezicerea decompensării hemodinamice şi clinice. Heart Fail Clin, 5, 169-175.

Forfia, PR, Watkins, SP, Rame, JE, et al. (2005). Relaţia dintre peptidele natriuretice de tip B şi presiunea capilară pulmonară în unitatea de terapie intensivă. J Am Coll Cardiol, 45, 1667-1671.

Kazanegra, R., Cheng, V., Garcia, A., et al. (2001). Un test rapid pentru peptida natriuretică de tip B se corelează cu scăderea presiunii în pană la pacienţii trataţi pentru insuficienţă cardiacă decompensată: un studiu pilot. J Card Fail, 7, 21-29.

Cheng, V., Kazanagra, R., Garcia, A., et al. (2001). Un test rapid la pat pentru peptida de tip B prezice rezultatele tratamentului la pacienţii internaţi pentru insuficienţă cardiacă decompensată: un studiu pilot. J Am Coll Cardiol, 37, 386-391.

Bettencourt, P., Ferreira, S., Azevedo, A., et al. (2002). Date preliminare privind utilitatea potenţială a nivelurilor de peptide natriuretice de tip B în prezicerea rezultatului după externarea din spital la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Med, 113, 215-219.

Logeart, D., Thabut, G., Jourdain, P., et al. (2004). Testul peptidei natriuretice de tip B înainte de descărcare pentru identificarea pacienţilor cu risc ridicat de reinterne după insuficienţă cardiacă decompensată. J Am Coll Cardiol, 43, 625-641.

Jourdain, P., Jondeau, G., Funck, F., et al. (2007). Terapia ghidată de peptide natriuretice din creier plasmatic pentru a îmbunătăţi rezultatul în insuficienţa cardiacă: studiul multicentric STARS-BNP. J Am Coll Cardiol, 49, 1733-1739.

Shah, MR, Claise, KA, Bowers, MT, şi colab. (2005). Testarea noilor ţinte de terapie în insuficienţa cardiacă avansată: designul şi raţionamentul Strategiilor pentru adaptarea regimurilor avansate de insuficienţă cardiacă în ambulatoriu: Peptide natriuretice ale creierului versus studiul Clinical CongesTion ScorE (STARBRITE). Am Heart J, 150, 893-898.

Lee, SC, Stevens, TL, Sandberg, SM şi colab. (2002). Potenţialul peptidei natriuretice cerebrale ca biomarker pentru clasa New York Heart Association în timpul tratamentului ambulatoriu al insuficienţei cardiace. J Card Fail, 8, 149-154.

Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M., et al. (1993). Adrenomedulină: o nouă peptidă hipotensivă izolată din feocromocitomul uman. Biochem Biophys Res Commun, 192, 553-560.

Takahashi, K., Satoh, F., Hara, E., et al. (1997). Producţia şi secreţia de adrenomedulină din tumorile cu celule gliale şi efectele acesteia asupra producţiei de cAMP. Peptide, 18, 1117-1124.

Nakamura, M., Yoshida, H., Makita, S., et al. (1997). Efecte vasodilatatoare puternice şi de lungă durată ale adrenomedullinei la om. Comparaţii între subiecţii normali şi pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 95, 1214-1221.

Parkes, DG şi May, CN (1995). Acţiunile ACTH-supresoare şi vasodilatatoare ale adrenomedulinei la oile conştiente. J Neuroendocrinol, 7, 923-929.

Parkes, DG şi May, CN (1997). Acţiunile cardiace şi vasculare directe ale adrenomedullinei la oile conştiente. Br J Pharmacol, 120, 1179-1185.

Vari, RC, Adkins, SD şi Samson, WK (1996). Efectele renale ale adrenomedullinei la şobolan. Proc Soc Exp Biol Med, 211, 178-183.

Kato, J., Kobayashi, K., Etoh, T., şi colab. (1996). Concentraţia plasmatică a adrenomedullinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Clin Endocrinol Metab, 81, 180-183.

Kitamura, K., Sakata, J., Kangawa, K., et al. (1993). Clonarea şi caracterizarea cADN-ului care codifică un precursor pentru adrenomedulină umană. Biochem Biophys Res Commun, 194, 720-725.

Jougasaki, M., Rodeheffer, RJ, Redfield, MM, et al. (1996). Secreţia cardiacă de adrenomedulină în insuficienţa cardiacă umană. J Clin Invest, 97, 2370-2376.

Hinson, JP, Kapas, S. şi Smith, DM (2000). Adrenomedullina, o peptidă reglatoare multifuncțională. Endocr Rev, 21, 138-167.

Struck, J., Tao, C., Morgenthaler, NG, şi colab. (2004). Identificarea unui fragment de precursor de adrenomedulină în plasma pacienţilor cu sepsis. Peptide, 25, 1369-1372.

Khan, SQ, O'Brien, RJ, Struck, J., şi colab. (2007). Valoarea prognostică a proadrenomedullinei regionale la pacienţii cu infarct miocardic acut. Studiul LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarct Peptide). J Am Coll Cardiol, 49, 1525-1532.

Adlbrecht, C., Hulsmann, M., Strunk, G., et al. (2009). Valoarea prognostică a pro-adrenomedullinei medi-regionale plasmatice şi pro-endotelinei C-terminale-1 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică în ambulatoriu. Eur J Heart Fail, 11, 361-366.

Nishida, H., Horio, T., Suzuki, Y., et al. (2008). Adrenomedullina plasmatică ca un predictor independent al evenimentelor cardiovasculare viitoare la pacienţii cu risc ridicat: comparaţie cu proteina C reactivă şi adiponectina. Peptide, 29, 599-605.

Gegenhuber, A., Struck, J., Dieplinger, B., et al. (2007). Evaluarea comparativă a peptidei natriuretice de tip B, a peptidei natriuretice de tip pro-A la mijlocul regiunii, a pro-adrenomedullinei de la mijlocul regiunii şi a copeptinei pentru a prezice mortalitatea la 1 an la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută destabilizată. J Card Fail, 13, 42-49.

Coletta, AP, Clark, AL şi Cleland, JG (2009). Studiile clinice actualizate de la întâlnirile Societăţii pentru insuficienţă cardiacă din America şi Asociaţia Americană a Inimii din 2008: SADHART-CHF, COMPARE, MOMENTUM, studiu analog al hormonilor tiroidieni, HF-ACTION, I-PRESERVE, studiu beta-interferon, BACH şi ATHENA. Eur J Heart Fail, 11, 214-219.

Tominaga, S. (1989). O proteină presupusă a unui ADNc specific de creştere din celulele BALB/c-3T3 este foarte asemănătoare cu porţiunea extracelulară a receptorului de interleukină 1 de şoarece. FEBS Lett, 258, 301-304.

Townsend, MJ, Fallon, PG, Matthews, DJ şi colab. (2000). Şoarecii cu deficit de T1/ST2 demonstrează importanţa T1/ST2 în dezvoltarea răspunsurilor primare de tip 2 de celule T helper. J Exp Med, 191, 1069-1076.

Kakkar, R. şi Lee, RT (2008). Calea IL-33/ST2: ţintă terapeutică şi biomarker nou. Nat Rev Drug Discov, 7, 827-840.

Weinberg, EO, Shimpo, M., De Keulenaer, GW, et al. (2002). Exprimarea şi reglarea ST2, un membru al familiei receptorilor de interleukină-1, în cardiomiocite şi infarctul miocardic. Circulation, 106, 2961-2966.

Schmitz, J., Owyang, A., Oldham, E., şi colab. (2005). IL-33, o citokină asemănătoare interleukinei 1 care semnalează prin intermediul proteinei ST2 legate de receptorul IL-1 şi induce citokine asociate cu T helper de tip 2. Imunitatea, 23, 479-490.

Diez, J., Gonzalez, A., Lopez, B., et al. (2005). Mecanisme ale bolii: remodelarea structurală patologică este mai mult decât hipertrofia adaptivă în boala cardiacă hipertensivă. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2, 209-216.

Sadoshima, J., & Izumo, S. (1997). Răspunsul celular şi molecular al miocitelor cardiace la stresul mecanic. Annu Rev Physiol, 59, 551-571.

Manabe, I., Shindo, T., & Nagai, R. (2002). Expresia genelor în fibroblaste şi fibroză: implicare în hipertrofia cardiacă. Circ Res, 91, 1103-1113.

Sanada, S., Hakuno, D., Higgins, LJ, et al. (2007). IL-33 şi ST2 cuprind un sistem de semnalizare critic indus biomecanic şi cardioprotector. J Clin Invest, 117, 1538-1549.

Shimpo, M., Morrow, DA, Weinberg, EO, et al. (2004). Nivelurile serice ale ST2, membru al familiei receptorului de interleukină-1, prezic mortalitatea şi rezultatul clinic în infarctul miocardic acut. Circulation, 109, 2186-2190.

Sabatine, MS, Morrow, DA, Higgins, LJ, et al. (2008). Roluri complementare pentru biomarkerii tulpinii biomecanice ST2 şi peptida natriuretică de tip B prohormon N-terminal la pacienţii cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST. Tiraj, 117, 1936-1944.

Weinberg, EO, Shimpo, M., Hurwitz, S., et al. (2003). Identificarea receptorului ST2 solubil în ser ca un biomarker nou al insuficienţei cardiace. Circulation, 107, 721-726.

Januzzi, JL, Jr., Peacock, WF, Maisel, AS, şi colab. (2007). Măsurarea membrului familiei interleukinei ST2 la pacienţii cu dispnee acută: rezultate din studiul PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Urgency Department). J Am Coll Cardiol, 50, 607-613.

Boisot, S., Beede, J., Isakson, S., şi colab. (2008). Eşantionarea în serie a ST2 prezice mortalitatea la 90 de zile în urma insuficienţei cardiace destabilizate. J Card Fail, 14, 732-738.

Rehman, SU, Mueller, T. şi Januzzi, JL, Jr. (2008). Caracteristicile noului biomarker ST2 al familiei de interleukine la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută. J Am Coll Cardiol, 52, 1458-1465.

Braunwald, E. (2008). Biomarkeri în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 358, 2148-2159.

Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., şi colab. (1990). Niveluri circulante crescute ale factorului de necroză tumorală în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 323, 236-241.

Seta, Y., Shan, K., Bozkurt, B., şi colab. (1996). Mecanisme de bază în insuficienţa cardiacă: ipoteza citokinelor. J Card Fail, 2, 243-249.

Bozkurt, B., Kribbs, SB, Clubb, FJ, Jr., şi colab. (1998). Concentraţiile relevante din punct de vedere patofiziologic ale factorului de necroză tumorală-alfa promovează disfuncţia progresivă a ventriculului stâng şi remodelarea la şobolani. Circulation, 97, 1382-1391.

Steele, IC, Nugent, AM, Maguire, S., et al. (1996). Profilul citokinelor în insuficienţa cardiacă cronică. Eur J Clin Invest, 26, 1018-1022.

Kubota, T., McTiernan, CF, Frye, CS, et al. (1997). Cardiomiopatie dilatată la şoarecii transgenici cu supraexpresie specifică cardiacă a factorului de necroză tumorală-alfa. Circ Res, 81, 627-635.

Yamauchi-Takihara, K., Ihara, Y., & Ogata, A. (1995). Stresul hipoxic induce interleukina-6 derivată din miocite cardiace. Circulaţie, 91, 1520-1524.

Araujo, JP, Lourengo, P., Azevedo, A., et al. (2009). Valoarea prognostică a proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate în insuficienţa cardiacă: o revizuire sistematică. J Card Fail, 15, 256-266.

Venugopal, SK, Devaraj, S. şi Jialal, I. (2005). Efectul proteinei C-reactive asupra celulelor vasculare: dovezi pentru un rol proinflamator, proaterogen. Curr Opin Nephrol Hypertens, 14, 33-37.

Gottdiener, JS, Arnold, AM, Aurigemma, GP şi colab. (2000). Predictorii insuficienţei cardiace congestive la vârstnici: Studiul de sănătate cardiovasculară. J Am Coll Cardiol, 35, 1628-1637.

Vasan, RS, Sullivan, LM, Roubenoff, R., et al. (2003). Markeri inflamatori şi risc de insuficienţă cardiacă la subiecţii vârstnici fără infarct miocardic anterior: Studiul Framingham Heart. Circulation, 107, 1486-1491.

Cesari, M., Penninx, BW, Newman, AB, et al. (2003). Markeri inflamatori şi boli cardiovasculare (Studiul privind sănătatea, îmbătrânirea şi compoziţia corporală [Health ABC]). Am J Cardiol, 92, 522-528.

Kardys, I., Knetsch, AM, Bleumink, GS şi colab. (2006). Proteina C reactivă şi risc de insuficienţă cardiacă. Studiul de la Rotterdam. Am Heart J, 152, 514-520.

Pietila, KO, Harmoinen, AP, Jokiniitty, J., et al. (1996). Concentraţia serică a proteinei C reactive în infarctul miocardic acut şi relaţia acesteia cu mortalitatea pe parcursul a 24 de luni de urmărire la pacienţii aflaţi sub tratament trombolitic. Eur Heart J, 17, 1345-1349.

Scirica, BM, Morrow, DA, Cannon, CP, et al. (2007). Aplicarea clinică a proteinei C reactive în spectrul sindroamelor coronariene acute. Clin Chem, 53, 1800-1807.

Mielniczuk, LM, Pfeffer, MA şi Lewis, EF (2008). Rata de filtrare glomerulară estimată, inflamaţie şi evenimente cardiovasculare după un sindrom coronarian acut. Am Heart J, 155, 725-731.

Berton, G., Cordiano, R., Palmieri, R., et al. (2003). Proteina C reactivă în infarctul miocardic acut: asociere cu insuficienţa cardiacă. Am Heart J, 145, 1094-1101.

Suleiman, M., Aronson, D., Reisner, SA, et al. (2003). Nivelurile de proteină C-reactivă la admitere şi mortalitatea la 30 de zile la pacienţii cu infarct miocardic acut. Am J Med, 115, 695-701.

Suleiman, M., Khatib, R., Agmon, Y., et al. (2006). Inflamaţia precoce şi riscul dezvoltării pe termen lung a insuficienţei cardiace şi a mortalităţii la supravieţuitorii infarctului miocardic acut: rolul predictiv al proteinei C-reactive. J Am Coll Cardiol, 47, 962-968.

Bursi, F., Weston, SA, Killian, JM, et al. (2007). Proteina C reactivă şi insuficienţa cardiacă după infarct miocardic în comunitate. Am J Med, 120, 616-622.

Kavsak, PA, MacRae, AR, Newman, AM şi colab. (2007). Proteina C reactivă crescută în prezentarea sindromului coronarian acut este un predictor independent al mortalităţii pe termen lung şi al insuficienţei cardiace. Clin Biochem, 40, 326-329.

Hartford, M., Wiklund, O., Mattsson Hulten, L., et al. (2007). Proteina C reactivă, interleukina-6, fosfolipaza secretorie A2 grupa IIA şi molecula de adeziune intercelulară-1 în predicţia evenimentelor tardive după sindroamele coronariene acute. J Intern Med, 262, 526-536.

Sabatine, MS, Morrow, DA, Jablonski, KA, şi colab. (2007). Semnificaţia prognostică a punctelor de tăiere a proteinei C reactive de înaltă sensibilitate a Centrului pentru Controlul Bolilor/Asociaţia Americană a Inimii pentru rezultatele cardiovasculare şi alte rezultate la pacienţii cu boală coronariană stabilă. Circulaţie, 115, 1528-1536.

Williams, ES, Shah, SJ, Ali, S., şi colab. (2008). Proteina C reactivă, disfuncţia diastolică şi riscul de insuficienţă cardiacă la pacienţii cu boală coronariană: Studiu inimă şi suflet. Eur J Heart Fail, 10, 63-69.

Yin, WH, Chen, JW, Jen, HL şi colab. (2004). Valoarea prognostică independentă a proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate în insuficienţa cardiacă cronică. Am Heart J, 147, 931-938.

Xue, C., Feng, Y., Wo, J., şi colab. (2006). Valoarea prognostică a proteinei C reactive de înaltă sensibilitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. NZ Med J, 119, U2314.

Windram, JD, Loh, PH, Rigby, AS, şi colab. (2007). Relaţia dintre proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate cu prognosticul şi alţi markeri de prognostic la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 153, 1048-1055.

Yin, WH, Chen, JW, Feng, AN, şi colab. (2007). Abordare multimarker a stratificării riscului în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică avansată. Clin Cardiol, 30, 397-402.

Tang, WH, Shrestha, K., Van Lente, F., şi colab. (2008). Utilitatea proteinei C reactive şi a performanţei diastolice a ventriculului stâng pentru prognosticul la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolica ventriculară stângă. Am J Cardiol, 101, 370-373.

Lamblin, N., Mouquet, F., Hennache, B., et al. (2005). Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate: potenţial adjuvant pentru stratificarea riscului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă stabilă. Eur Heart J, 26, 2245-2250.

Chirinos, JA, Zambrano, JP, Chakko, S., et al. (2005). Utilitatea proteinei C reactive ca predictor independent de deces la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. Am J Cardiol, 95, 88-90.

Ronnow, BS, Reyna, SP, Muhlestein, JB, et al. (2005). Proteina C reactivă prezice moartea la pacienţii cu cardiomiopatie non-ischemică. Cardiologie, 104, 196-201.

Ishikawa, C., Tsutamoto, T., Fujii, M., et al. (2006). Predicţia mortalităţii prin proteina C reactivă de înaltă sensibilitate şi peptida natriuretică cerebrală la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. Circ J, 70, 857-863.

Alonso-Martinez, JL, Llorente-Diez, B., Echegaray-Agara, M., et al. (2002). Proteina C-reactivă ca un predictor al îmbunătăţirii şi readmisiei în insuficienţa cardiacă. Eur J Heart Fail, 4, 331-336.

Mueller, C., Laule-Kilian, K., Christ, A., et al. (2006). Inflamaţie şi mortalitate pe termen lung în insuficienţa cardiacă congestivă acută. Am Heart J, 151, 845-850.

Siirila-Waris, K., Lassus, J., Melin, J., et al. (2006). Caracteristici, rezultate şi predictori ai mortalităţii la 1 an la pacienţii internaţi pentru insuficienţă cardiacă acută. Eur Heart J, 27, 3011-3017.

Villacorta, H., Masetto, AC şi Mesquita, ET (2007). Proteina C reactivă: un marker inflamator cu valoare prognostică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată. Arq Bras Cardiol, 88, 585-589.

Horwich, TB, Patel, J., MacLellan, WC, et al. (2003). Troponina I cardiacă este asociată cu afectarea hemodinamicii, disfuncţia ventriculară stângă progresivă şi ratele crescute de mortalitate în insuficienţa cardiacă avansată. Circulation, 108, 833-838.

Mann, DL (1999). Mecanisme şi modele în insuficienţa cardiacă. Circulaţie, 100, 9991008.

Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F., et al. (1997). Apoptoza în inima umană în deficienţă. N Engl J Med, 336, 1131-1141.

Logeart, D., Beyne, P., Cusson, C., et al. (2001). Dovezi ale miolizei cardiace în insuficienţa cardiacă neischemică severă şi rolul potenţial al tensiunii crescute a peretelui. Am Heart J, 141, 247-253.

Anversa, P., & Kajstura, J. (1998). Moartea celulelor miocitelor în inima bolnavă. Circ Res, 82, 1231-1233.

Wu, AHB, & Ford, L. (1999). Eliberarea troponinei cardiace în sindroamele coronariene acute: ischemie sau necroză? Clin Chim Acta, 284, 161-174.

Ilva, T., Lassus, J., Siirila-Waris, K., et al. (2008). Semnificaţia clinică a troponinelor cardiace I şi T în insuficienţa cardiacă acută. Eur J Heart Fail, 10, 772-779.

Sato, Y., Yamada, T., Taniguchi, R., et al. (2001). Concentraţiile serice crescute persistente ale troponinei T cardiace la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică sunt predictive ale rezultatelor adverse. Circulation, 103, 369-374.

Missov, M., Calzolari, C., & Pau, B. (1997). Troponina I cardiacă circulantă în insuficienţa cardiacă congestivă severă. Circulation, 96, 2953-2958.

Setsuta, K., Seino, Y., Takahashi, N., et al. (1999). Semnificaţia clinică a nivelurilor crescute de troponina T cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am J Cardiol, 84, 608-611.

Del Carlo, CH şi O'Connor, CM (1999). Troponinele cardiace în insuficienţa cardiacă congestivă. Am Heart J, 138, 646-653.

La Vecchia, LL, Mezzena, G., Zanolla, L., et al. (2000). Troponina I cardiacă ca marker de diagnostic şi prognostic în insuficienţa cardiacă severă. J Heart Lung Transplant, 19, 644-652.

Peacock, WF, 4th, De Marco, T., Fonarow, GC, et al. (2008). Troponina cardiacă şi rezultatul în insuficienţa cardiacă acută. N Engl J Med, 358, 2117-2126.

Hudson, MP, O'Connor, CM, Gattis, WA, et al. (2004). Implicaţiile creşterii troponinei T cardiace la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă: o analiză prospectivă. Am Heart J, 147, 546-552.

Latini, R., Masson, S., Anand, IS, et al. (2007). Valoarea prognostică a concentraţiilor plasmatice foarte scăzute ale troponinei T la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă. Circulaţie, 116, 1242-1249.

Ronco, C., Haapio, M., House, AA, et al. (2008). Sindromul cardiorenal. J Am Coll Cardiol, 52, 1527-1539.

Bolignano, D., Donato, V., Coppolino, G., et al. (2008). Lipocalină asociată cu gelatinaza neutrofilă (NGAL) ca marker al afectarii rinichilor. Am J Kidney Dis, 52, 595-605.

Schmidt-Ott, KM, Mori, K., Li, JY, et al. (2007). Acţiune dublă a lipocalinei asociate gelatinazei neutrofile. J Am Soc Nephrol, 18, 407-413.

Devireddy, LR, Gazin, C., Zhu, X., şi colab. (2005). Un receptor de suprafaţă celulară pentru lipocalin 24p3 mediază selectiv apoptoza şi captarea fierului. Cell, 123, 1293-1305.

Hvidberg, V., Jacobsen, C., Strong, RK, şi colab. (2005). Receptorul endocitar megalin leagă lipocalina asociată neutrofile-gelatinazei transportatoare de fier cu afinitate mare şi mediază absorbţia sa celulară. FEBS Lett, 579, 773-777.

Mishra, J., Mori, K., Ma, Q., şi colab. (2004). Lipocalină asociată cu gelatinaza neutrofilă: un nou biomarker urinar timpuriu pentru nefrotoxicitatea cu cisplatină. Am J Nephrol, 24, 307-315.

Mishra, J., Dent, C., Tarabishi, R., et al. (2005). Lipocalina asociată cu gelatinaza neutrofilă (NGAL) ca biomarker pentru leziuni renale acute după intervenţia chirurgicală cardiacă. Lancet, 365, 1231-1238.

Hirsch, R., Dent, C., Pfriem, H., şi colab. (2007). NGAL este un biomarker predictiv timpuriu al nefropatiei induse de contrast la copii. Pediatr Nephrol, 22, 2089-2095.

Wagener, G., Jan, M., Kim, M., şi colab. (2006). Asocierea dintre creşterea lipocalinei asociate cu gelatinaza neutrofilă urinară şi disfuncţia renală acută după intervenţia chirurgicală cardiacă la adulţi. Anestezie, 105, 485-491.

Bachorzewska-Gajewska, H., Malyszko, J., Sitniewska, E., et al. (2006). Lipocalină asociată neutrofilgelatinazei şi funcţia renală după intervenţii coronariene percutanate. Am J Nephrol, 26, 287-292.

Damman, K., van Veldhuisen, DJ, Navis, G., et al. (2008). Lipocalina asociată cu gelatinaza neutrofilelor urinare (NGAL), un marker al leziunii tubulare, este crescută la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 10, 997-1000.

Bolignano, D., Basile, G., Parisi, P., et al. (2009). Nivelurile crescute ale lipocalinei asociate gelatinazei neutrofile din plasmă prezic mortalitatea la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă cronică. Rejuvenation Res, 12, 7-14.

Ljungman, S., Laragh, JH şi Cody, RJ (1990). Rolul rinichiului în insuficienţa cardiacă congestivă. Relaţia dintre indicele cardiac şi funcţia renală. Drugs, 39 (Supliment 4), 10-21.

Ng, LL, Pathik, B., Loke, IW, et al. (2006). Mieloperoxidaza şi proteina C reactivă măresc specificitatea peptidei natriuretice de tip B în screeningul comunitar pentru insuficienţa cardiacă sistolica. Am Heart J, 152, 94-101.

Dunlay, SM, Gerber, Y., Weston, SA, et al. (2009). Valoarea prognostică a biomarkerilor în insuficienţa cardiacă: aplicarea unor metode noi în comunitate. Circ Heart Fail, 2, 393-400.

Zairis, MN, Tsiaousis, GZ, Georgilas, AT, şi colab. (19 ianuarie 2009). Strategie multimarker pentru predicţia morţii cardiace la 31 de zile la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică acută decompensată. Int J Cardiol, [Epub înainte de tipărire].

Anand, IS, Latini, R., Florea, VG, et al. (2005). În proteina C reactivă în insuficienţa cardiacă: valoarea prognostică şi efectul valsartanului. Circulation, 112, 428-434.

CAPITOLUL 38

# Măsurarea rezultatelor calităţii în insuficienţa cardiacă

Edward P. Havranek

Eforturile sistematice de măsurare şi îmbunătăţire a calităţii îngrijirii medicale datează de la începutul anilor 19001, dar au câştigat avânt abia din aproximativ 2000. Urmărirea unei îngrijiri de calitate superioară este cel mai bine privită ca o extensie a îngrijirii clinice în mişcarea către creşterea rigurozităţii ştiinţifice care a caracterizat creşterea explozivă a ştiinţei medicale de la al Doilea Război Mondial. Forţele din spatele mişcării către îmbunătăţirea calităţii îngrijirii sunt atât interne, venite din interiorul medicinei, cât şi externe, ale societăţii în general.2 Astfel, măsurile de calitate a îngrijirii trebuie să fie utile în

cadrul organizaţiilor de îngrijire medicală în scopul de a ghida eforturile interne de îmbunătăţire a calităţii şi între organizaţiile de îngrijire medicală în scopul de a motiva organizaţiile să îmbunătăţească îngrijirea. În cadrul organizaţiilor, măsurarea calităţii a devenit importantă pe măsură ce metodele de îmbunătăţire a calităţii dezvoltate în producţie de W. Edwards Deming3-4 au început să fie transferate către organizaţii de servicii, cum ar fi asistenţa medicală (Figura 38-1). În cadrul organizaţiilor, măsurarea calităţii asistenţei medicale a căpătat o importanţă din ce în ce mai mare pe măsură ce măsurile de calitate au devenit raportate public şi au fost făcute comparaţii pentru a determina rambursarea în schemele de „plată pentru performanţă".

Insuficienţa cardiacă a ocupat o poziţie proeminentă în eforturile de îmbunătăţire a calităţii îngrijirii. Împreună cu infarctul miocardic acut, fibrilaţia atrială şi pneumonia, a fost o afecţiune vizată de Medicare pentru eforturile de îmbunătăţire a calităţii în 1998.5 Motivele pentru această concentrare asupra insuficienţei cardiace sunt mai multe: mortalitatea este mare, insuficienţa cardiacă este o afecţiune comună şi, din cauza cronicităţii şi a morbidităţii frecvent severe, este adesea necesară spitalizarea. În combinaţie, aceşti factori au ca rezultat costuri excepţional de ridicate pentru sistemul de sănătate. Insuficienţa cardiacă este considerată a fi diagnosticul care implică cel mai mare cost în rândul pacienţilor Medicare.

## PRINCIPII GENERALE DE MĂSURARE A CALITĂŢII

### Definirea calităţii

Calitatea este un concept evaziv care, în special atunci când este aplicat la îngrijirea sănătăţii, sfidează definiţia. După cum este detaliat într-un raport al Institutului de Medicină2, asistenţa medicală de înaltă calitate este de acord să fie descrisă în şase dimensiuni (Tabelul 38-1).

### Un cadru de măsurare

Deşi calitatea ar trebui descrisă prin măsurarea rezultatelor îngrijirii, acest lucru s-ar putea să nu fie întotdeauna posibil. Circumstanţele pot dicta ca, în cadrul propus mai întâi de Donabedian7,8 (Tabelul 38-2), calitatea să fie măsurată prin procese sau structuri de îngrijire.

**Rezultate. Măsurarea rezultatelor precum mortalitatea, internarea în spital şi capacitatea funcţională au avantajul evident de a fi recunoscute ca relevante şi importante. Majoritatea rezultatelor sunt măsurate cu precizie, iar acele măsurători pot fi uşor disponibile din înregistrările administrative.**

diferenţele legate de îngrijirea de înaltă calitate, cum ar fi iniţierea terapiei p-blocante (vezi şi capitolul 46).

Pe lângă problemele care definesc intervalul de timp, îngrijirea care reduce mortalitatea poate să nu satisfacă întotdeauna imperativul ca îngrijirea să fie centrată pe pacient. Din nou, insuficienţa cardiacă oferă un exemplu excelent. Este bine cunoscut de către clinicienii care se specializează în insuficienţă cardiacă că pacienţii vârstnici şi pacienţii cu boală avansată pot aprecia capacitatea funcţională şi calitatea vieţii pe durata supravieţuirii.

**Procesele. Din cauza acestor dificultăţi în utilizarea rezultatelor pentru a măsura calitatea îngrijirii, investigatorii se bazează adesea pe măsurarea proceselor de îngrijire.14 Pentru ca un proces să servească drept măsură a calităţii, trebuie să existe un consens că există o legătură puternică între proces şi un rezultat dezirabil. De asemenea, trebuie să poată fi acţionat; adică trebuie să descrie un aspect al îngrijirii care se află sub controlul furnizorului de servicii medicale. Măsurile procesului sunt exprimate ca procent de pacienţi eligibili care primesc un anumit aspect al îngrijirii şi atât numărător (cel**

parametrii care specifică faptul că tratamentul a fost efectuat) şi numitorul (populaţia eligibilă pentru tratament) trebuie definiţi cu atenţie şi în mod explicit. Specificaţiile pentru măsurile de proces implică în mod necesar un compromis între specificitate şi sensibilitate. De exemplu, există dovezi incontestabile din mai multe studii clinice că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) scad mortalitatea şi îmbunătăţesc capacitatea funcţională la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cauzată de disfuncţia sistolice (vezi şi capitolul 45). Puterea acestei baze de dovezi este reflectată în recomandările pentru utilizarea inhibitorilor ECA în ghidurile de îngrijire a insuficienţei cardiace promulgate de mai multe societăţi profesionale de cardiologie, iar aceste dovezi au servit ca bază pentru măsurile de calitate a îngrijirii. Specificarea acestor măsuri trebuie să atingă un echilibru între a fi sensibile (conceput să se aplice celui mai mare număr de pacienţi posibil) şi specific (conceput să se aplice numai subgrupului de pacienţi care sunt eligibili fără echivoc). Într-o măsură sensibilă, numărătorul ar putea include numai pacienţii cărora li s-a administrat o doză compatibilă cu beneficiul din studiile clinice, iar numitorul ar putea include toţi pacienţii care au o fracţie de ejecţie mai mică de 40% şi nu au contraindicaţii absolute pentru un inhibitor ECA, cum ar fi angioedem anterior sau stenoză bilaterală cunoscută a arterei renale. Într-o măsură specifică, numărătorul poate include pacienţii care primesc orice doză, iar numitorul ar putea include toţi pacienţii care au o fracţie de ejecţie mai mică de 40% şi nu au contraindicaţii absolute sau relative (cum ar fi insuficienţa renală). Deşi măsurile specifice au avantajul unei validităţi mai mari pentru medici, ele pot fi mai puţin utile, deoarece nu se adresează îngrijirii unor segmente mai mari ale populaţiei de pacienţi cu insuficienţă cardiacă decât măsurile mai sensibile. Măsurile mai specifice tind, de asemenea, să genereze rate mai mari, care sunt mai puţin utile pentru a orienta îmbunătăţirea calităţii, deoarece sunt supuse „efectelor de plafon”; este mai dificil să se îmbunătăţească ratele de la 90% la 100% decât să efectueze o îmbunătăţire de la 50% la 60%.

Odată ce numărătorul şi numitorul au fost specificate, măsurile de proces sunt de obicei supuse testării pilot pentru a determina fezabilitatea şi fiabilitatea. Fezabilitatea implică

faptul că datele necesare pentru a calcula măsura pot fi obţinute la un cost rezonabil într-un interval de timp rezonabil. Costul colectării datelor pentru a determina măsurile de proces este un dezavantaj ascuns al acestor măsuri. Deoarece înregistrările medicale computerizate nu sunt utilizate în multe spitale şi cabinete, colectarea datelor poate necesita revizuirea diagramelor, ceea ce este costisitor. Testele de fiabilitate implică de obicei evaluarea reproductibilităţii între furnizori şi între colectori de date.

**562 Structuri. În cele din urmă, calitatea îngrijirii poate fi evaluată prin evaluarea structurilor utilizate pentru a furniza îngrijiri. Structurile pot include echipamente şi facilităţi, instruire şi numărul de personal, procese administrative şi alte materiale. Legăturile dintre structuri şi rezultate nu sunt, în general, la fel de puternice ca cele care se pot demonstra între procese şi rezultate, iar structurile CH 38 sunt mai puţin susceptibile de evaluare standardizată în cadrul organizaţiilor. Această abordare nu a fost aplicată pe scară largă şi nu a fost aplicată în insuficienţa cardiacă. Un exemplu de măsură structurală a calităţii este utilizarea volumelor procedurale pentru a evalua îngrijirea de înaltă calitate.15-17 Deşi, în general, există o asociere pozitivă între volumul procedural mai mare şi rezultate mai bune, asocierile nu sunt puternice, iar variabilitatea rezultatului la un anumit volum poate fi mare. Ca măsurători de calitate au fost, de asemenea, folosite ca măsurători de calitate introducerea computerizată a comenzilor medicilor şi unităţile de terapie intensivă „închise", în care doar subspecialiştii de îngrijire intensivă servesc ca medici curant.**

Rolul organizării sistemului de sănătate

Calitatea asistenţei medicale trebuie privită în contextul în care este furnizată. Deşi există multe exemple de sisteme de livrare integrate, sistemul actual de îngrijire a sănătăţii din SUA este cel mai bine caracterizat ca fiind alcătuit dintr-un număr destul de mare de componente independente. Îngrijirea în ambulatoriu este furnizată în comun de medicii de asistenţă primară şi specialişti care au înregistrări medicale comune sau relaţii administrative. Îngrijirea spitalicească poate fi furnizată de aceiaşi medici care furnizează îngrijire în ambulatoriu, dar este oferită din ce în ce mai mult de medici din spital. Medicii şi spitalele sunt afiliaţi vag şi nu au relaţii administrative. Componentele independente suplimentare ale sistemului de îngrijire a sănătăţii includ farmacii, agenţii de sănătate la domiciliu şi unităţi de îngrijire pe termen lung. În aceste circumstanţe, responsabilitatea pentru îngrijirea unui pacient cu o afecţiune cronică care necesită spitalizare frecventă este difuză. Atunci când responsabilitatea nu poate fi atribuită, măsurile de calitate aplicabile sunt foarte dificil de formulat, iar eforturile de îmbunătăţire a calităţii sunt în cel mai bun caz fragmentare.

Pe lângă barierele create de fragmentarea sistemului de livrare, stimulentele financiare sunt adesea nealiniate cu eforturile de măsurare şi îmbunătăţire a calităţii.19 Unul dintre cele mai bune exemple este soarta programelor din spitale care gestionează tranziţia de la îngrijirea internată la cea ambulatorie pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. S-a demonstrat că astfel de programe produc rezultate benefice, inclusiv rate reduse de readmisie. Deoarece veniturile spitalelor pot scădea odată cu scăderea ratelor de readmisie

în cadrul majorității modelelor de rambursare existente în prezent, cu toate acestea, multe programe de management al tranziției au fost întrerupte. Este puțin probabil ca organizațiile de îngrijire a sănătății care fac investiții în măsurarea și îmbunătățirea asistenței medicale să obțină profituri ale acestor investiții.

Rolul tehnologiei informației în sănătate

După cum sa discutat, măsurarea indicatorilor de proces este întotdeauna necesară în scopul îmbunătățirii calității interne și uneori necesară pentru compararea performanței între organizații. Colectarea datelor pentru calcularea acestor măsuri necesită de obicei forță de muncă. Acest lucru poate face colectarea datelor prohibitiv de costisitoare; în plus, în momentul în care datele au fost colectate și s-au calculat măsurile, condițiile din cadrul organizațiilor s-ar fi putut schimba, astfel încât relevanța datelor este pusă sub semnul întrebării. Interogarea automată și continuă a dosarelor medicale electronice structurate corespunzător poate reduce dramatic timpul și cheltuielile asociate cu colectarea datelor. Revizuirea automată a înregistrărilor electronice nu reușește adesea să identifice contraindicațiile terapiei. Ca urmare, măsurile de proces derivate din revizuirea automată identifică adesea în mod fals nerespectarea măsurilor de calitate. Prin urmare, sunt mai potrivite pentru măsurarea în serie în cadrul organizațiilor, mai degrabă decât pentru comparații între organizații. Într-un studiu efectuat pe peste 1.000 de pacienți cu diabet zaharat din 21 de unități ale Afacerilor Veteranilor, 20 de rate ale testelor de diagnostic din cele mai bune practici și ale utilizării medicamentelor au fost mai mici cu analiza automată a diagramelor decât cea manuală. Într-un studiu mai recent, Baker și colegii21 s-au concentrat pe insuficiența cardiacă și au obținut rezultate similare. Ei au revizuit diagramele pacientilor atunci cand un algoritm automat a identificat probleme de calitate la 517 pacienti ambulatori cu insuficienta cardiaca. Ei au descoperit că performanța a fost mai bună, variind de la o creștere absolută de 1,9% la o măsură de blocant |3 până la o creștere absolută de 23,2% la o măsură a warfarinei în fibrilația atrială atunci când a fost efectuată o revizuire suplimentară a diagramei.

Dezbaterea în curs se referă la dacă utilizarea unei înregistrări electronice în sine îmbunătățește calitatea. Subiectul a fost revizuit de Chaudhry și asociații22, care s-au concentrat pe 76 de studii efectuate în Statele Unite asupra sistemelor informaționale multifuncționale; este disponibilă o bază de date cuprinzătoare cu toate studiile pe care le-au revizuit.23 Deși doar un mic studiu timpuriu pe care l-au raportat s-a concentrat pe insuficiența cardiacă24, studiile de îngrijire care au respectat liniile directoare pentru serviciile preventive (cum ar fi vaccinarea antigripală) și pentru bolile cronice (cum ar fi hipertensiunea arterială) au evidențiat îmbunătățiri, prin care sprijinul decizional a fost legat de înregistrările electronice. Părea să existe o reducere consistentă a erorilor de medicație asociate cu introducerea computerizată a ordinelor medicilor.

STAREA ACTUALĂ A CALITĂȚII ÎNGRIJIRII PENTRU INSUFICIENTĂ CARDIACA ÎN STATELE UNITE

Din cele şase dimensiuni ale măsurării calităţii, aşa cum sunt definite de Institutul de Medicină2 (vezi Tabelul 38-1), trei sunt relevante pentru evaluarea calităţii îngrijirii pentru insuficienţa cardiacă.

Eficacitatea

Utilizarea dimensiunii eficacităţii pentru a măsura calitatea îngrijirii implică faptul că structurile sau procesele de îngrijire cunoscute a fi eficiente şi eficiente sunt aplicate populaţiei de pacienţi despre care se ştie că beneficiază, iar rezultatul net al acestei aplicări este atingerea rezultatelor dorite. Elementele cheie ale acestei scheme sunt că (1) structurile sau procesele măsurate sunt cunoscute a fi eficiente până la cel mai înalt nivel de certitudine posibil, (2) măsurile sunt aplicate unei populaţii definite mai degrabă decât indivizilor şi (3) sunt luate în considerare efectele nete asupra rezultatelor.

Un proces de dezvoltare a măsurilor de eficacitate a fost definit în mod explicit de către Colegiul American de Cardiologie şi Asociaţia Americană a Inimii (ACC/AHA).14 Odată ce ţinta pentru efortul de calitate a fost definită, literatura relevantă este revizuită şi sintetizată. În practică, această revizuire şi sinteză sunt de obicei furnizate de ghiduri, în mod ideal dezvoltate independent de influenţa entităţilor comerciale care ar putea beneficia material de implementarea măsurii procesului. În general, indicaţiile ACC/AHA clasa I şi clasa III pentru terapie identifică potenţiale măsuri de performanţă; indicaţiile de clasa I sunt „procedurile/tratamentele care ar trebui efectuate", iar indicaţiile de clasa a III-a sunt „procedurile/tratamentele care nu ar trebui efectuate deoarece nu sunt utile şi pot fi dăunătoare". Nu toate recomandările din clasa I şi clasa III supravieţuiesc acestui proces; în multe cazuri, o specificaţie suficient de explicită poate să nu fie fezabilă. De exemplu, adăugarea unui antagonist aldosteronului este o recomandare de clasa I pentru pacienţii cu simptome severe, cu excepţia „în circumstanţe în care monitorizarea hiperkaliemiei sau a disfuncţiei renale nu se anticipează a fi fezabilă", deoarece „riscurile pot depăşi beneficiile."14

Deşi specificarea recomandării ghidului reflectă cu acurateţe eficacitatea cunoscută a acestor agenţi din studiile randomizate şi limitele eficacităţii acestora din cercetarea rezultatelor, ceva care „nu se anticipează a fi fezabil"14 nu poate fi transformat în mod fiabil în ceva măsurabil. În cele din urmă, măsurile sunt supuse evaluării cât de interpretabile, acţionabile şi fezabile sunt (Tabelul 38-3). Măsurile care nu trec aceste trei teste pot fi totuşi utile organizaţiilor individuale ca indicatori de calitate25, mai degrabă decât măsuri de performanţă, pentru a atinge obiectivele de calitate autodirijate.

Ghidurile de practică independente au fost disponibile pentru insuficienţa cardiacă din 199426, au fost actualizate în mod regulat şi sunt contemporane până în 2009.27-28 Puţine recomandări de clasa I au fost transformate în măsuri de proces (Tabelul 38-4). În prezent, numai evaluarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng, prescrierea unui inhibitor ECA sau blocant al receptorilor de angiotensină (BRA) la pacienţii cu funcţie sistolica redusă,

furnizarea de instrucţiuni de descărcare şi furnizarea de sfaturi pentru a renunţa la fumat sunt abordate pentru pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă.

**TABELUL 38—3 Criterii pentru desemnarea măsurilor de proces posibile pentru uz clinic**

Interpretabil Gradul în care un practician este probabil să înţeleagă ce înseamnă rezultatele şi poate lua măsuri dacă este necesar

Acţionabil Gradul în care măsura performanţei se află sub controlul entităţii care este evaluată

Fezabil Uşurinţa cu care datele necesare pot fi colectate

iar măsura poate fi evaluată reproductibil; testarea pilot este în general necesară

Aderarea imperfectă la aceste măsuri a fost 563 documentată pe larg, cu o tendinţă generală de îmbunătăţire în timp; tendinţele de îmbunătăţire a performanţei la măsurile I, totuşi, s-au stabilizat (Figura 38-2A). Ratele de determinare a fracţiei de ejecţie I au fost de 66% până la 70% şi ratele de prescripţie de inhibitori ACE au fost de 68% până la 72% la începutul controlului CH 38 a îngrijirii insuficienţei cardiace a Centrului pentru Medicare şi Medicaid (CMS) în perioada 1998-20015. gj ratele medii naţionale de aderenţă la măsura instrucţiunilor de descărcare de gestiune au fost de 17%; la măsura de determinare a fracţiei de ejecţie, 89%; iar la măsura O prescripţie inhibitor ACE/ARB, 88%.28a Anumite caracteristici ale pacienţilor (inclusiv vârsta mai înaintată, prezenţa bolii cronice de rinichi şi rasa non-negru) şi caracteristicile furnizorilor (dimensiunea mai mică a spitalului, statutul nepredator, absenţa facilităţilor cardiace avansate, pentru profit sau structură publică) au fost asociate cu rate mai scăzute de aderenţă la ghid .

Dacă aderarea la măsurile raportate pe scară largă de 5' calitatea îngrijirii pentru insuficienţa cardiacă are un efect net asupra rezultatelor rămâne oarecum controversat; astfel, unii autori au pus la îndoială dacă măsurile raportate în prezent sunt suficiente.31,32 Werner şi Bradlow33 au examinat relaţia dintre performanţa măsurilor procesului pentru insuficienţă cardiacă şi rata de mortalitate ajustată în funcţie de risc în timpul spitalizării şi la 30 de zile şi 1 an pentru 3657 de spitale cu date disponibile în baza de date Hospital Compare. a căror performanţă a fost sub percentila 25. Reducerile absolute ale mortalităţii au fost mici şi de semnificaţie statistică limită: 0,1% pentru mortalitatea în spital (P = 0,03), 0,2% pentru mortalitatea la 30 de zile

(P = .01) şi 0,2% pentru mortalitatea la 1 an (P = .08). Fonarow et al34 au raportat asocieri între mortalitatea la 60 până la 90 de zile şi performanţa cu privire la măsurile de calitate a pacienţilor internaţi CMS într-un sub-eşantion format din 10% dintre pacienţii înscrişi într-un registru multicentric de insuficienţă cardiacă. A existat o reducere semnificativă a probabilităţii de deces sau reinterne (odds ratio, 0,51; P = 0,002) pentru pacienţii cărora li

s-au prescris inhibitori ACE sau ARA la externare, dar nu s-au găsit diferenţe pentru celelalte măsuri. Mehta şi colegii35, revizuind literatura privind legăturile proces-rezultat pentru infarctul miocardic şi insuficienţa cardiacă, au citat patru studii regionale care au demonstrat o reducere a mortalităţii asociate cu insuficienţa cardiacă asociată cu utilizarea inhibitorilor ECA. Pentru pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă internaţi între 2002 şi 2006, nu a existat nicio modificare generală a mortalităţii, în ciuda îmbunătăţirii semnificative a performanţei la indicatorii de calitate. (vezi Figura 38-2B).

Centrarea pe pacient

Centrarea pe pacient a fost definită în continuare în raportul Institutului de Medicină2 ca

Respect pentru pacienţi, valori, preferinţe şi nevoi exprimate

Coordonarea şi integrarea îngrijirii

B

**FIGURA 38-2 Tendinţele temporare ale măsurilor procesului şi ale rezultatelor clinice pentru pacienţii cu Medicare spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă. ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; LV, ventricular stâng. (De la Fonarow GC, Peterson ED. Măsuri şi rezultate ale performanţei insuficienţei cardiace: câştiguri reale sau iluzorii.JAMA 2009;302 (7):792-794.) copyright © Asociaţia Medicală Americană. Toate drepturile rezervate (2011).**

Informare, comunicare şi educaţie

Confort fizic

Sprijin emoţional

Implicarea familiei şi a prietenilor

Fiecare dintre aceste aspecte are relevanţă pentru insuficienţa cardiacă. Cu toate acestea, măsurarea centrată pe pacient în măsurile calităţii insuficienţei cardiace a fost în cel mai bun caz rudimentară. Unul dintre indicatorii de calitate adoptaţi în comun de către Comisia mixtă de acreditare a organizaţiilor de asistenţă medicală (JCAHO) şi CMS a fost proporţia de pacienţi care au primit instrucţiuni la externare cu privire la medicamentele lor, urmărirea şi alte îngrijiri, care abordează astfel problema informaţiei, comunicării şi educaţiei.

Furnizarea de îngrijiri în care preferinţele pacienţilor sunt respectate ar putea fi evaluată prin evaluarea dacă procesele care oferă îngrijire la sfârşitul vieţii, atunci când este cazul, sunt în vigoare. Gradul în care confortul fizic şi sprijinul emoţional sunt abordaţi ar putea fi evaluat cu ajutorul instrumentelor de sondaj adecvate. Coordonarea şi integrarea îngrijirii

ar trebui să fie un obiectiv important al îngrijirii pentru insuficienţa cardiacă, dar din cauza barierelor create de organizarea şi finanţarea îngrijirii în Statele Unite, utilizarea acestei dimensiuni pentru evaluarea calităţii în cadrul organizaţiilor pare prematură. Evaluarea acestei dimensiuni în cadrul unor organizaţii, cum ar fi organizaţiile de întreţinere a sănătăţii cu panouri închise, sau sistemele bugetate la nivel global, cum ar fi Departamentul pentru Afacerile Veteranilor din SUA, poate fi de valoare. Îmbunătăţirea tranziţiilor de la asistenţa spitalicească la cea ambulatorie este în prezent în curs de investigare ca parte a Iniţiativei de Cercetare pentru îmbunătăţirea calităţii insuficienţei cardiace cronice (CHF QUERI) a Departamentului pentru Afaceri Veteranilor.37 Un număr de chestionare bine validate au fost utilizate pentru a măsura starea de sănătate în insuficienţa cardiacă, un concept care cuprinde capacitatea fizică, sănătatea emoţională şi calitatea vieţii. Aceste chestionare nu au fost folosite pentru a compara calitatea îngrijirii pentru insuficienţa cardiacă în cadrul organizaţiilor. Sprijinul emoţional este o nevoie comună în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă; estimările prevalenţei depresiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică au variat între 23% şi 47%.38-39 Nu există încă un consens cu privire la screening-ul de rutină şi la managementul depresiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Echitate

Variaţia (în funcţie de vârstă, sex, rasă/etnie şi geografie) a calităţii îngrijirii pentru insuficienţa cardiacă a fost investigată. Când sunt studiate problemele echităţii în îngrijirea medicală, trebuie reţinut că diferenţele de îngrijire nu constituie neapărat disparităţi în îngrijire.40 Pentru ca o diferenţă să fie considerată o disparitate, trebuie luate în considerare posibilele contraindicaţii, preferinţele pacientului, caracteristicile clinice şi diferenţele de eligibilitate. Diferenţele în structurile sau procesele de îngrijire ar trebui, de asemenea, asociate cu diferenţe de rezultate, deoarece poate să nu fie clar dacă o diferenţă rezultă din supratratament într-un grup sau subtratament în celălalt.

Vârstă

În general, vârsta înaintată este asociată în mod independent cu rate mai scăzute de îngrijire concomitentă de ghidare.

Yancy şi asociaţii41 au raportat că, odată cu creşterea în vârstă, cu terţiu, pacienţii ar fi mai puţin probabil să primească inhibitori ai ECA, p-blocante, antagonişti de aldosteron şi dispozitive. Fonarow şi colegii42 au raportat că într-un registru naţional mare de pacienţi spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă, pacienţii mai în vârstă de 75 de ani au fost mai puţin probabil să primească îngrijiri bazate pe linii directoare decât pacienţii mai tineri. Forman şi colegii săi43, raportând rezultatele unui registru naţional de îmbunătăţire a calităţii, au descoperit că vârsta înaintată a fost asociată cu rate mai scăzute de terapie medicală. De exemplu, p-blocantele au fost prescrise la 90,9% dintre pacienţii eligibili mai tineri de 65 de ani, dar doar la 82,7% dintre pacienţii cu vârsta peste 85 de ani. Într-o analiză restrânsă

la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani, un alt studiu nu a evidenţiat gradiente semnificative în ceea ce priveşte vârsta în prescrierea inhibitorilor ECA.44

Dacă aceste diferenţe legate de vârstă reprezintă o variaţie inacceptabilă în îngrijire rămâne oarecum deschisă interpretării. Eligibilitatea poate să nu fie echivalentă pentru pacienţii mai în vârstă şi mai tineri. Este posibil ca studiile care au demonstrat eficacitatea medicamentelor care reduc mortalitatea în insuficienţa cardiacă să nu fi înrolat un număr suficient de subiecţi vârstnici.45 Prezenţa contraindicaţiilor poate varia în funcţie de vârstă în moduri greu de măsurat. Criteriile de înscriere pentru studiile inhibitorilor ECA şi antagoniştilor aldosteronului au inclus nivelul creatininei serice pentru a exclude pacienţii cu boală renală semnificativă; totuşi, această măsură reflectă funcţia renală relativ slab la persoanele în vârstă. Preferinţele pentru terapia de prelungire a vieţii, un factor greu de dedus din revizuirea diagramelor, pot fi mai mici la vârstnici. Cu toate acestea, există documentaţie adecvată în literatura de specialitate conform căreia părtinirea în vârstă afectează luarea deciziilor medicale, iar clinicienii specializaţi în insuficienţă cardiacă ar trebui să depună eforturi pentru a se asigura că terapia bazată pe ghiduri nu este refuzată pacienţilor mai în vârstă fără un motiv întemeiat.

Gen

În general, anchetatorii nu au reuşit să demonstreze modele consistente de diferenţe în funcţie de sex în calitatea îngrijirii pentru insuficienţa cardiacă, după ce au considerat o incidenţă mai scăzută a bolii cardiace ischemice şi vârsta mai înaintată la femei.

În contextul unei evaluări a calităţii la nivel naţional a pacienţilor spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă, Fonarow şi colegii42 nu au găsit diferenţe între bărbaţi şi femei în ceea ce priveşte probabilitatea de a primi terapie medicală bazată pe ghiduri. Surse de date similare41-46 au dezvăluit rezultate similare; majoritatea măsurilor, dar nu toate, nu au arătat diferenţe de gen. O revizuire a studiilor care compară tratamentul pentru insuficienţă cardiacă şi infarctul miocardic acut în funcţie de sex la pacienţii cu Medicare47 a concluzionat că „în cadrul modelelor multivariate, diferenţele de gen în tratament au fost mici şi, în multe cazuri, nesemnificative. Aceste seturi de date naţionale nu reuşesc să dezvăluie o părtinire puternică de sex în tratamentul pacienţilor cu vârsta > 65 de ani.” Ratele de readmisie şi mortalitatea nu au fost diferite în mod apreciabil în funcţie de sex după ce au fost controlate alte caracteristici demografice şi clinice.

Spre deosebire de constatările că nu există diferenţe semnificative de gen în utilizarea medicamentelor în insuficienţa cardiacă, pot exista diferenţe semnificative în utilizarea dispozitivului. Utilizarea defibrilatoarelor implantabile şi a ritmului de resincronizare biventriculară nu este un indicator formal de calitate, iar indicaţiile s-au schimbat considerabil ca urmare a studiilor şi modificărilor aduse regulilor de plată Medicare. Cu toate acestea, datele din registre48,49 şi dintr-un eşantion naţional de date Medicare50 indică faptul că femeile sunt mai puţin probabil să primească defibrilatoare implantabile decât bărbaţii cu indicaţii comparabile.

Acest model este în concordanţă cu constatările anterioare conform cărora femeile sunt mai puţin susceptibile de a fi supuse altor proceduri cardiace, cum ar fi cateterizarea.51 Dacă prejudecăţile de gen joacă un rol în utilizarea procedurilor diferenţiate rămâne oarecum incert, dar măsurarea calităţii în insuficienţa cardiacă, atunci când este extinsă la utilizarea dispozitivului, ar trebui să includă eforturi pentru a asigura echitatea, atât în proces, cât şi în rezultat,52-53 între sexe.

Rasa şi Etnia

Investigarea posibilelor inechităţi în îngrijire după rasă şi etnie este inevitabil complicată de efectele confuze ale statutului socioeconomic; persoanele minoritare din Statele Unite sunt mai predispuse să fie sărace şi să nu aibă asigurare de sănătate. Rasa şi etnia sunt atât de strâns legate de statutul socioeconomic încât, în scopul identificării disparităţilor, separarea lor nu este utilă. De asemenea, complică investigaţia şi faptul că este necesară o ajustare robustă, deoarece profilul epidemiologic al insuficienţei cardiace diferă între albi şi afro-americani. Afro-americanii sunt mai predispuşi să aibă o cauză hipertensivă şi mai puţin probabil să aibă o cauză ischemică de insuficienţă cardiacă54-56 (Tabelul 38-5). Ei au, de asemenea, rate de supravieţuire similare sau mai bune, în ciuda ratelor mai mari de readmisie.57-58 În general, pacienţii afro-americani şi pacienţii albi au rate similare de îngrijire bazată pe ghiduri pentru insuficienţa cardiacă. Îngrijirea pentru pacienţii latino, de origine asiatică şi nativii americani nu a fost bine caracterizată.

Într-un registru naţional de calitate a îngrijirii,54 afro-americanii erau puţin mai probabil să fie trataţi cu inhibitori ai ECA. Descoperiri similare au fost observate în sondajele la nivel naţional realizate de Medicare57 şi Departamentul pentru Afaceri Veteranilor58-60. Într-un studiu al aceleiaşi cohorte Medicare61, statutul socioeconomic mai scăzut (determinat din media pentru zona de rezidenţă a pacienţilor) nu a fost asociat cu probabilitatea de a primi terapie bazată pe ghid, dar a fost asociat cu o rată mai mare a mortalităţii1-year. Aceste studii, efectuate în medii în care accesul la îngrijire bazat pe statutul de asigurare nu este o problemă (Medicare şi sistemul Afacerilor Veteranilor), sugerează că atunci când accesul la îngrijire este similar pe liniile rasiale, tratamentul medical pentru insuficienţa cardiacă este echitabil.

Situaţia în ceea ce priveşte utilizarea defibrilatoarelor implantate este oarecum diferită: datele disponibile au demonstrat în mod constant că pacienţii afro-americani sunt mai puţin probabili decât pacienţii albi să primească defibrilatoare implantate.48-49-62-63 Aceste studii sunt îngreunate de faptul că registrele pacienţilor care primesc defibrilatoare şi registrele pacienţilor spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă pot să nu reflecte cu acurateţe populaţia de pacienţi cu implant eligibil cu defibrilare. Accesul poate fi diferit în funcţie de geografie.64,65 Este tentant să atribuim diferenţele rămase părtinirii şi prejudecăţilor, dar nu s-au făcut măsurători directe ale părtinirii şi prejudecăţilor.

Geografie

Relativ puţină atenţie a fost acordată diferenţelor potenţiale în calitatea îngrijirii pentru insuficienţa cardiacă în funcţie de locaţie. Cercetătorii au căutat variaţii mici în suprafaţă66 şi diferenţe rural-urban.

Folosind datele de revizuire a diagramelor dintr-un eşantion de peste 30.000 de descărcari de insuficienţă cardiacă Medicare, Havranek şi colegii de muncă29 au evaluat variaţia în 306 regiuni de trimitere a spitalelor din Statele Unite. A fost folosită o tehnică de netezire

566 pentru variaţie aleatorie. Ratele de documentare a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng au variat de la 30,1% la 67,2%, iar ratele I de prescripţie de inhibitori ai ECA au variat de la 55,8% la 87,1% (Figura 38-3). Spitalele mici, rurale, fără facilităţi cardiace avansate, au avut tendinţa de a avea rate mai mici la indicatorii de calitate. Nawal Lutfiyya şi asociaţii67 au examinat diferenţele CH 38 în îngrijirea mai multor afecţiuni, inclusiv insuficienţa cardiacă, oferite în spitalele rurale cu acces critic în comparaţie cu spitalele urbane de îngrijire acută. Spitalele cu acces critic sunt desemnate pentru rambursare diferenţială de către CMS pe baza locaţiei rurale la cel puţin 35 de mile de un alt spital, furnizarea de servicii de urgenţă 24 de ore din 24, durata medie de şedere scurtă şi dimensiunea de cel mult 25 de paturi. Spitalele rurale au fost mai puţin probabil decât spitalele urbane să documenteze funcţia ventriculară stângă la pacienţii cu un diagnostic de insuficienţă cardiacă (85,8% faţă de 63,3%), dar pentru pacienţii cu disfuncţie sistolică documentată, au fost la fel de probabil să prescrie inhibitori ACE. În ciuda acestor diferenţe de proces, Ross şi colegii68 au raportat nicio diferenţă în ratele de mortalitate ajustate la 30 de zile pentru insuficienţă cardiacă pe întregul continuu de la spitalele rurale la cele urbane într-un eşantion la nivel naţional de înregistrări Medicare.

Aceste studii sugerează că diferenţele regionale în ceea ce priveşte calitatea îngrijirii pentru insuficienţa cardiacă pot fi legate de disponibilitatea limitată a serviciilor cardiace în zonele rurale şi că variaţia generală este mai mică decât a fost documentată pentru alte îngrijiri medicale. Cu toate acestea, datele sunt limitate la populaţia Medicare şi la o gamă restrânsă de indicatori de calitate.

## Utilizări ale măsurilor de calitate

### Îmbunătăţirea continuă a calităţii

Măsurarea calităţii, de obicei sub formă de măsuri de proces, este o componentă necesară a îmbunătăţirii continue a calităţii în cadrul organizaţiilor (vezi Figura 38-1). Deşi eforturile interne sunt în mod obişnuit direcţionate către măsurile utilizate pentru a compara eficienţa între organizaţii, organizaţiile cu performanţe înalte pot înlocui aceste măsuri cu indicatori de calitate69 care nu sunt utilizaţi pentru compararea între organizaţii. Un exemplu ar putea fi o iniţiativă de îmbunătăţire a calităţii pentru a se asigura că toţi

pacienţii cu insuficienţă cardiacă care sunt eligibili pentru un cardioverter-defibrilator implantabil, conform celor mai recente linii directoare, au primit o trimitere.

Raportare publică

Datele privind performanţa furnizorilor au fost făcute publice de către organizaţiile guvernamentale din cel puţin 1986, când predecesorul CMS, Health Care Financing Organization (HCFA), a publicat o listă de 269 de spitale ale căror rate de mortalitate în spitale ajustate în funcţie de risc au fost suficient de mari pentru a fi considerate valori aberante. date71. Aceste date au acoperit o gamă largă de servicii şi afecţiuni, inclusiv obstetrică, chirurgie cardiacă, infarct miocardic şi fractură de şold. De atunci, tipul şi volumul datelor privind performanţa furnizorilor raportate de agenţiile guvernamentale publicului a continuat să crească. În ciuda dificultăţilor tehnice de a produce măsurători valide, rezultatele îngrijirii sunt raportate din ce în ce mai mult. În acest sens, un grup operativ ACC/AHA72 a propus standarde pentru măsurile de rezultat destinate raportării publice, având în vedere potenţialul ridicat de publicare a informaţiilor înşelătoare (Caseta 38-1). Asemenea măsuri trebuie să fie definite în mod explicit, să fie construite în funcţie de date fiabile şi să ţină cont de diferenţele preexistente în ceea ce priveşte riscul pacienţilor la rezultatul în cauză. Raportarea măsurilor trebuie să ţină cont de incertitudinea inerentă a modelelor statistice.

CMS a început să raporteze măsurile procesului pentru insuficienţa cardiacă în 2004, ratele mortalităţii la 30 de zile în 200773 şi ratele de readmisie la 30 de zile în 2009 pe site-ul său Hospital Compare.

**CASETA 38-1 Atributele preferate ale modelelor utilizate pentru rezultatele raportate public**

B

**FIGURA 38-3 A, Variaţia ratelor de documentare a fracţiei de ejecţie în funcţie de regiunea de trimitere a spitalului. Umbrirea mai închisă indică rate mai mari. B, Variaţia ratelor prescripţiei de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) în funcţie de regiunea de referinţă la spital. Umbrirea mai închisă indică rate mai mari. (Din Havranek EP, Wolfe P, Masoudi FA, et al. Caracteristicile furnizorului şi spitalului asociate cu variaţia geografică în evaluarea şi managementul pacienţilor vârstnici cu insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med 2004;164:1186-1191.)**

Definirea clară şi explicită a unui eşantion adecvat de pacient Coerenţa clinică a variabilelor modelului

Date suficient de calitative şi oportune

Desemnarea unui timp de referinţă adecvat înainte de care sunt derivate covariabile şi după care sunt măsurate rezultatele

Utilizarea unui rezultat adecvat şi a unei perioade standardizate de evaluare a rezultatului

Aplicarea unei abordări analitice care ia în considerare organizarea pe mai multe niveluri a datelor

Dezvăluirea metodelor utilizate pentru a compara rezultatele, inclusiv dezvăluirea performanţei metodologiei de ajustare a riscurilor în eşantioanele de derivare şi validare

De la Krumholz HM, Brindis RG, Brush JE, Cohen DJ şi colab. Standarde pentru modelele statistice utilizate pentru raportarea publică a rezultatelor sănătăţii: o declaraţie ştiinţifică a Asociaţiei Americane a Inimii de la Grupul de scriere interdisciplinară de cercetare privind calitatea îngrijirii şi rezultatele. Circulaţie. 2006; (24)113:456-462. © Asociaţia Americană a Inimii. Folosit cu permisiunea.

Date similare sunt raportate de JCAHO.73a Măsurile procesului acoperă cele patru măsuri de spitalizare discutate anterior: evaluarea funcţiei ventriculare stângi, utilizarea inhibitorilor ECA sau ARB, sfaturi de renunţare la fumat şi instrucţiuni de externare. Măsurile de mortalitate şi readmisie sunt raportate ca fiind raportate la mediile naţionale cu estimări adecvate ale erorilor şi sunt caracterizate în continuare ca fiind peste, sub sau nu diferite de medie. În practică, numărul spitalelor caracterizate ca având rate sub medie a fost destul de mic.

Efectul raportării publice este greu de evaluat. Scopul său este probabil să permită îngrijirii sănătăţii să semene mai mult cu o piaţă eficientă, consumatorii şi cumpărătorii gravitând către furnizorii cu cele mai bune performanţe şi departe de furnizorii cu performanţe slabe. Există unele dovezi că acest lucru are loc în ceea ce priveşte alegerea consumatorului privind planul de sănătate74-75, deşi majoritatea informaţiilor disponibile pentru aceştia se referă mai degrabă la calitatea serviciului decât la calitatea îngrijirii. În esenţă, nu există dovezi că alegerea spitalelor este afectată de disponibilitatea informaţiilor privind calitatea îngrijirii, chiar şi atunci când aceste informaţii se referă la opţiuni potenţial acţionabile, cum ar fi chirurgia arterelor coronare.71,74 Raportarea publică pare, totuşi, să motiveze spitalele să iniţieze eforturi de îmbunătăţire a calităţii. cu un risc ridicat sau cu probabilitatea ca pacienţii dezavantajaţi din punct de vedere socioeconomic, cu acces mai redus la informaţii, să nu aibă de ales decât furnizorii cu performanţe slabe. Nicio dată raportată nu a demonstrat că acesta este cazul. În cele din urmă, prin urmare, este dificil de argumentat că măsurile de calitate nu ar trebui să fie puse la dispoziţia publicului. Cel mai important efect al raportării publice, deşi nu este cuantificabil, poate fi schimbarea

atitudinilor fundamentale ale furnizorilor cu privire la responsabilităţile lor pentru transparenţă şi responsabilitate.

Plătiţi pentru performanţă

Au existat eforturi în Statele Unite şi în Regatul Unit pentru a îmbunătăţi calitatea prin oferirea de stimulente financiare furnizorilor care obţin rezultate bune la măsurile de performanţă. În Statele Unite ale Americii, sunt disponibile date de la Proiectul demonstrativ de stimulare a calităţii primului spital şi de la Proiectul demonstrativ de practică în grupul de medici, realizat de CMS. Deşi plata pentru performanţă este utilizată de asigurătorii comerciali77 şi Medicaid78, rezultatele acestor programe nu au fost raportate. În Regatul Unit, Serviciul Naţional de Sănătate a raportat rezultate din Cadrul de calitate şi rezultate. Îngrijirea pentru insuficienţa cardiacă a fost prezentată în toate aceste proiecte.

Proiectul demonstrativ de stimulare a calităţii Spitalului Premier a fost iniţiat de CMS în octombrie 2003. Participanţii au făcut parte din reţeaua naţională Premier de spitale non-profit; din iulie 2009, participau 227 de spitale. Spitalele care au obţinut scorul în decilul superior la măsurile compozite de calitate pentru infarctul miocardic acut, insuficienţa cardiacă, bypass-ul coronarian, pneumonia şi protecţia totală de şold sau genunchi au primit un bonus de 2% suplimentar din plata lor legată de grupul de diagnostic; cei din decilul doi au primit un bonus de 1%. În al treilea an, s-au instituit scăderi comparabile ale plăţilor pentru ultimele două decile. Un raport al rezultatului iniţial al proiectului79 a demonstrat o îmbunătăţire generală a măsurilor compozite de calitate în spitalele participante, în comparaţie cu un grup similar de spitale neparticipante. Pentru insuficienţa cardiacă, îngrijirea pe o măsură de îngrijire adecvată compozită care include evaluarea funcţiei ventriculare stângi, utilizarea inhibitorilor ECA, furnizarea de instrucţiuni de descărcare şi evaluarea renunţării la fumat sa îmbunătăţit de la 76,1% la 84,0% în spitalele de control şi de la 76,1% la 88,3% în spitalele care primesc stimulente financiare. Proiectul iniţial de 3 ani a fost prelungit cu încă 3 ani, până la sfârşitul lunii septembrie 2009. În timpul fazei de extindere, ratele de mortalitate şi readmisie ajustate în funcţie de risc au fost adăugate la lista măsurilor de calitate. Rezultatele pentru perioada de prelungire nu sunt încă disponibile, deşi s-a raportat că tendinţele din primii 3 ani au continuat până la sfârşitul celui de-al patrulea an80. Cu toate acestea, evaluările programului independente de CMS au dat rezultate contrastante. Ryan81 a folosit modelarea econometrică a ratelor de mortalitate ajustate în funcţie de risc pe 30 de zile din cauza insuficienţei cardiace, precum şi a pneumoniei, infarctului miocardic acut şi intervenţiei chirurgicale pe artere coronare şi nu a putut găsi niciun beneficiu asociat cu programul. Un alt studiu al infarctului miocardic acut singur nu a demonstrat nici un efect asupra mortalităţii.82

Proiectul de demonstrare a practicii de grup de medici a avut o structură uşor diferită şi s-a bazat nu numai pe măsuri de calitate, ci şi pe economii de costuri.83 Pentru proiect au fost alese zece cabinete de grup mari, diverse din punct de vedere geografic. Dacă un grup a demonstrat economii pentru Medicare în populaţiile de pacienţi vizate, a devenit eligibil pentru un bonus anual de performanţă finanţat din economiile respective. Valoarea bonusului s-a bazat pe performanţele privind măsurile de calitate pentru insuficienţă

cardiacă, diabet, boli coronariene, hipertensiune arterială şi screening pentru cancer. Deoarece acesta a fost un proiect bazat pe ambulatoriu, măsurile de insuficienţă cardiacă au fost semnificativ mai cuprinzătoare decât cele utilizate anterior pentru comparaţii interorganizaţionale, abordând utilizarea inhibitorilor ACE, p-blocantelor, warfarinei în prezenţa fibrilaţiei atriale, evaluarea fracţiei de ejecţie, educarea pacientului şi monitorizarea greutăţii la momentul scrierii şi a tensiunii arteriale. Programul de 3 ani a început în 2005, iar rezultatele finale nu sunt încă disponibile. S-a raportat că din cele 10 grupuri, 5 au câştigat bonusuri pentru primul an de program.83,84

Programul Cadru pentru Calitate şi Rezultate din Regatul Unit nu a fost un proiect demonstrativ, ci mai degrabă o schimbare totală de deplină credinţă a structurii de rambursare pentru medicii din Anglia la una care include stimulente pentru performanţa în îngrijirea clinică, organizarea practicii şi experienţa pacienţilor.85 Îngrijirea pentru insuficienţa cardiacă nu a fost evaluată în acest cadru; discuţia actuală se limitează la utilizarea sa în evaluarea generală a schemei de plată pentru performanţă. Un studiu al performanţei a 42 de practici de îngrijire primară înainte şi după introducerea programului a evidenţiat îmbunătăţiri modeste ale calităţii.86 Autorii au concluzionat că „odată ce obiectivele au fost atinse, îmbunătăţirea calităţii îngrijirii... a încetinit, iar calitatea îngrijirii a scăzut pentru două afecţiuni care nu au fost legate de stimulente”.

Cea mai mare parte a dovezilor sugerează că oferirea de stimulente financiare organizaţiilor produce câştiguri modeste în calitate, care sunt limitate la îngrijirea controlată. Structurile de stimulare diferite de cele angajate până în prezent pot produce rezultate mai bune.87,88 Există, de asemenea, întrebări rămase cu privire la dacă astfel de programe vor exacerba inechităţile în îngrijire prin acordarea de stimulente furnizorilor care nu se îngrijesc de cei deserviţi.89-91.

DIRECŢII VITORIALE

Alinierea stimulentelor financiare cu calitatea, adoptarea cu înţelepciune a tehnologiei informaţiei şi extinderea gamei de procese de îngrijire măsurate sunt toate necesare pentru ca calitatea îngrijirii pentru insuficienţa cardiacă să se îmbunătăţească în viitor. Cu toate acestea, astfel de schimbări ar trebui privite ca favorizante şi nu vor fi suficiente pentru a atinge nivelul optim de îngrijire.

Acest capitol a început prin a observa că o mare parte din abordarea de măsurare şi îmbunătăţire a calităţii practicată în prezent în îngrijirea sănătăţii provine din gândirea dezvoltată în producţie de Deming. Una dintre temele consistente din Deming's

CASETA 38-2 Cele 14 puncte ale lui Deming pentru transformare3

Creaţi constanţă în scopul îmbunătăţirii produsului şi serviciului.

Adoptă noua filozofie.

Încetaţi dependenţa de inspecţie pentru a obţine calitatea.

Încheiaţi practica de a acorda afaceri pe baza etichetei de preţ.

5. Îmbunătăţiţi constant şi pentru totdeauna sistemul de producţie şi servicii.

6.Instituiţi formare la locul de muncă.

/.Conducerea institutului. Scopul supravegherii ar trebui să fie de a ajuta oamenii să facă o treabă mai bună.

Alungă frica.

Înlătură barierele dintre departamente.

Eliminaţi sloganurile, îndemnurile şi ţintele pentru forţa de muncă.

Eliminaţi standardele de lucru, obiectivele, numerele şi obiectivele numerice. Conducerea înlocuitoare.

Îndepărtaţi barierele care le fură oamenilor dreptul la mândria de manopera.

Instituiţi un program de educaţie şi autoperfecţionare.

Transformarea este treaba tuturor.

munca este că îmbunătăţirea calităţii produselor unui sistem trebuie să rezulte din schimbarea fundamentală a atitudinilor şi comportamentelor participanţilor la sistem. În cele 14 puncte3 (caseta 38-2), el a îndemnat managerii să înceteze dependenţa de inspecţie şi să elimine îndemnurile şi ţintele. Într-un fel, eforturile naţionale actuale de îmbunătăţire a calităţii prin raportarea şi plata măsurilor de calitate sunt inspecţia, îndemnul şi obiectivele. Progresul către îmbunătăţirea calităţii asistenţei medicale necesită o schimbare fundamentală în atitudinile şi comportamentele participanţilor la sistem, mai degrabă decât o examinare mai intensă.92 Lecţiile din domenii precum educaţia, psihologia organizaţională şi economia comportamentală sunt probabil utile în realizarea schimbării culturale necesare.93 Motivaţia pentru realizarea acestor schimbări trebuie să înceapă să vină din interiorul organizaţiilor, mai degrabă decât să fie impusă din exterior.

Oferirea de îngrijiri de cea mai înaltă calitate posibilă este cea mai importantă valoare de bază a profesioniştilor din domeniul sănătăţii. Profesioniştii merită să lucreze într-un sistem care creşte direct din această valoare, iar pacienţii merită să fie trataţi într-un astfel de sistem.

REFERINȚE

Codman, EA (1990). Produsul unui spital. 1914. Arch Pathol Lab Med, 114, 1106-1111.

*Comitetul Institutului de Medicină pentru calitatea asistenţei medicale din America. Trecerea prăpastiei calităţii: un nou sistem de sănătate pentru secolul 21. (2001). Washington, DC: National Academy Press.*

Deming NOI. Out of the crisis, Cambridge, MA, 1982, Massachusetts Institute of Technology Center for Advanced Educational Services

Deming, WE (1994). Noua economie pentru industrie, guvern, educaţie (ed. 2). Cambridge MA: Massachusetts Institute of Technology Center for Advanced Educational Services.

Jencks, SF, Huff, ED şi Cuerdon, T. (2003). Schimbarea calităţii îngrijirii oferite beneficiarilor Medicare, 1998-1999 până în 2000-2001. JAMA, 289, 305-312.

Masoudi, FA, Havranek, EP şi Krumholz, HM (2002). Povara insuficienţei cardiace congestive cronice la persoanele în vârstă: amploarea şi implicaţiile pentru politici şi cercetare. Recenzii de insuficienţă cardiacă, 7, 9-16.

Donabedian, A. (1966). Evaluarea calităţii îngrijirilor medicale. Millbank Mem Fund Q, 44, 166-206.

Donabedian, A. (1978). Calitatea îngrijirilor medicale. Science, 200, 856-864.

Normand, ST şi Zou, KH (2002). Consideraţii privind dimensiunea eşantionului în studiile observaţionale privind calitatea asistenţei medicale. Stat Med, 21, 331-345.

Krumholz, HM, Wang, Y., Mattera, JA, et al. (2006). Un model de reclamaţii administrative adecvat pentru profilarea performanţei spitalului pe baza ratelor de mortalitate pe 30 de zile în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Circulaţie, 113, 1693-1701.

Keenan, PS, Normand, ST, Lin, Z., şi colab. (2008). O măsură de reclamaţii administrative adecvată pentru profilarea performanţei spitalului pe baza ratelor de readmisie de 30 de zile pentru toate cauzele în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 1, 29-37.

Havranek, EP, Lowes, BL, Abraham, WT şi colab. (1999). Utilităţile sunt măsuri valide ale calităţii vieţii legate de sănătate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 5, 85-91.

Stevenson, LW, Hellkamp, AS, Leier, CV şi colab. (2008). Schimbarea preferinţelor de supravieţuire după spitalizare cu insuficienţă cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol, 52, 1702-1708.

Spertus, JA, Eagle, KA, Krumholz, HM, şi colab. (2005). Metodologia ACC/AHA pentru selectarea şi crearea măsurilor de performanţă pentru cuantificarea calităţii îngrijirii cardiovasculare: un raport al Grupului de lucru ACC/AHA privind măsurile de performanţă. J Am Coll Cardiol, 45, 1147-1156.

Hannan, EL, Siu, AL, Kumar, D., et al. (1995). Scăderea mortalităţii prin chirurgia de bypass coronarian în statul New York: rolul volumului chirurgului. JAMA, 273, 209213.

Tu, JV, Austin, P. şi Chan, B. (2001). Relaţia dintre volumul anual de pacienţi trataţi de medic internat şi mortalitatea după infarct miocardic acut. JAMA, 285, 3116-3122.

O'Neill, WW (2009). Un caz împotriva centrelor de intervenţie coronariană percutanată cu volum redus [Comentariu]. Circulation, 120, 546-548.

Jha, AK, Orav, EJ, Ridgway, AB şi colab. (2008). Programul Leapfrog ajută la identificarea spitalelor de înaltă calitate? Jt Comm J Qual Patient Saf, 34, 318-325.

Havranek, EP, Krumholz, HM, Dudley, RA, et al. (2003). Alinierea calităţii şi a plăţii pentru îngrijirea insuficienţei cardiace: definirea provocărilor. J Card Fail, 9, 251-254.

Kerr, EA, Smith, DM, Hogan, MM, et al. (2002). Compararea surselor de date clinice automatizate, a fişelor medicale şi hibride pentru măsurile calităţii diabetului. Jt Comm J Qual Improv, 28, 555-565.

Baker, DW, Persell, SD, Thompson, JA, şi colab. (2007). Revizuirea automată a dosarelor de sănătate electronice pentru a evalua calitatea îngrijirii pentru pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă. Ann Intern Med, 146, 270-277.

Chaudhry, B., Wang, J., Wu, S., şi colab. (2006). Revizuirea sistematică: impactul tehnologiei informaţiei în sănătate asupra calităţii, eficienţei şi costurilor asistenţei medicale. Ann Intern Med, 144, 742-752.

Agenţia pentru Cercetare şi Calitate în Sănătate. Costurile tehnologiei informaţiei în sănătate şi

*Proiectul bazei de date pentru beneficii (baza de date online): http://healthit.ahrq.gov/portal/server.pt?open=514&objID=5562&mode=2&holderDisplayURL=http://prodportallb.ahrq.gov:7087/publishedcontent/publish/communities/a_e/funded_healthit_projects_*

beneficii/home.html. Accesat la 22 ianuarie 2010.

Perlini, S., Piepoli, M., Marti, G., et al. (1990). Tratamentul insuficienţei cardiace cronice: un consilier expert de sistem pentru medicii generalişti. Acta Cardiol, 45, 365-378.

Bonow, RO, Masoudi, FA, Rumsfeld, JS, et al. (2008). Clasificarea ACC/AHA a parametrilor de îngrijire: măsuri de performanţă şi măsurători de calitate: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force privind măsurile de performanţă. J Am Coll Cardiol, 52, 2113-2117.

Konstam, M., Dracup, K., Baker, D., et al. (iunie 1994). Insuficienţă cardiacă: evaluarea şi îngrijirea pacienţilor cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă. Ghidul de practică clinică nr. 11 (Publicaţia AHCPR Nr. 94-0612). Rockville MD: Agenţia pentru Politici şi Cercetare în domeniul Sănătăţii, Serviciul de Sănătate Publică, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA.

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009) scriind în numele Actualizării Ghidului din 2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice în Comitetul de

scriere pentru adulţi. Actualizare axată pe 2009: Ghidurile ACCF/AHA pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace la adulţi: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 53, 1343-1382.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). Actualizare axată pe 2009 încorporată în ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul şi gestionarea insuficienţei cardiace la adulţi: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 53, e1-e90.

28a. Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA: Găsiţi şi comparaţi spitale (pagina web a guvernului): http://www.hospitalcompare.hhs.gov. Accesat 24 ianuarie 2010.

Havranek, EP, Wolfe, P., Masoudi, FA, et al. (2004). Caracteristicile furnizorului şi spitalului asociate cu variaţia geografică în evaluarea şi managementul pacienţilor vârstnici cu insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med, 164, 1186-1191.

Vogeli, C., Kang, R., Landrum, MB, et al. (2009). Calitatea îngrijirii acordate pacienţilor individuali în spitalele din SUA: rezultate dintr-o analiză a datelor Alianţei pentru calitatea spitalelor naţionale. Med Care, 47, 591-599.

Bonow, RO (2008). Măsurarea calităţii în insuficienţa cardiacă: avem valorile? Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 1, 9-11.

Fonarow, GC şi Peterson, ED (2009). Măsuri şi rezultate ale performanţei insuficienţei cardiace: câştiguri reale sau iluzorii. JAMA, 302, 792-794.

Werner, RM şi Bradlow, ET (2006). Relaţia dintre spitalul Medicare compara măsurile de performanţă şi ratele de mortalitate. JAMA, 296, 2694-2702.

Fonarow, GC, Abraham, WT şi Albert, NM (2007) pentru anchetatorii şi spitalele OPTIMIZE-HF. Asocierea dintre măsurile de performanţă şi rezultatele clinice pentru pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă. JAMA, 297, 61-70.

Mehta, RH, Peterson, ED şi Califf, RM (2007). Măsurile de performanţă au un efect major asupra rezultatelor cardiovasculare: o revizuire. Am J Med, 120, 398-402.

Curtis, LH, Greiner, MA, Hammill, BG şi colab. (2008). Rezultatele precoce şi pe termen lung ale insuficienţei cardiace la persoanele în vârstă, 2001-2005. Arch Intern Med, 168, 2481-2488.

Departamentul Afacerilor Veteranilor din SUA. Iniţiativa de cercetare pentru îmbunătăţirea calităţii insuficienţei cardiace cronice (CHF) (site web): http://www.queri.research.va.gov/chf/default.cfm. Accesat la 22 ianuarie 2010.

Havranek, EP, Ware, MG şi Lowes, BL (1999). Prevalenţa depresiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Cardiol, 84, 348-350.

Gottlieb, SS, Khatta, M., Friedman, E., et al. (2004). Influenţa vârstei, sexului şi rasei asupra prevalenţei depresiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 43, 1542-1549.

Rathore, SS şi Krumholz, HM (2004). Diferenţe, disparităţi şi părtiniri: clarificarea variaţiilor rasiale în utilizarea asistenţei medicale. Ann Intern Med, 141, 635-638.

Yancy, CW, Fonarow, GC, Albert, NM, şi colab. (2009). Influenţa vârstei şi sexului pacientului asupra acordării îngrijirii insuficienţei cardiace recomandate de ghid în cadrul practicii de cardiologie în ambulatoriu: constatări din IMPROVE HF. Am Heart J, 157, 754-762.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, şi colab. (2009) pentru anchetatorii OPTIMIZE-HF şi Hospitalset al. Diferenţele legate de vârstă şi de gen în ceea ce priveşte calitatea îngrijirii şi rezultatele pacienţilor internaţi cu insuficienţă cardiacă (din OPTIMIZE-HF). Am J Cardiol, 104, 107-115.

Forman, DE, Cannon, CP, Hernandez, AF, et al. (2009). pentru Comitetul de conducere Get With the Guidelines şi pentru spitale. Influenţa vârstei asupra managementului insuficienţei cardiace: constatări de la Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). Am Heart J, 157, 1010-1017.

Masoudi, FA, Rathore, SR, Wang, YF, et al. (2004). Modele naţionale de utilizare şi eficacitate a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii în vârstă cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. Circulation, 110, 724-731.

Masoudi, FA, Havranek, EP, Wolfe, P., et al. (2003). Majoritatea persoanelor vârstnice internate nu îndeplinesc criteriile de înscriere pentru studiile clinice în insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 146, 250-257.

Rathore, SS, Foody, JM, Wang, Y., şi colab. (2005). Sexul, calitatea îngrijirii şi rezultatele pacienţilor vârstnici internaţi cu insuficienţă cardiacă: constatări din Proiectul naţional pentru insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 149, 121-128.

Gold, LD şi Krumholz, HM (2006). Diferenţele de gen în tratamentul insuficienţei cardiace şi infarctului miocardic acut: o chestiune de calitate sau epidemiologie? Cardiol Rev, 14, 180-186.

Hernandez, AF, Fonarow, GC, Liang, L., et al. (2007). Diferenţele de sex şi rasă în utilizarea defibrilatoarelor cardioverter implantabile în rândul pacienţilor internaţi cu insuficienţă cardiacă. JAMA, 298, 1525-1532.

El-Chami, MF, Hanna, IR, Bush, H., şi colab. (2007). Impactul rasei şi sexului asupra implantărilor de dispozitive cardiace. Ritmul inimii, 4, 1420-1426.

Curtis, LH, Al-Khatib, SM, Shea, AM şi colab. (2007). Diferenţele de sex în utilizarea defibrilatoarelor cardioverter implantabile pentru prevenirea primară şi secundară a morţii subite cardiace. JAMA, 298, 1517-1524.

Redberg, RF (2005). Sex, rasă şi îngrijire cardiacă: de ce diferenţele? J Am Coll Cardiol, 46, 1852-1854.

Redberg, RF (2007). Disparităţi în utilizarea defibrilatoarelor cardioverter implantabile: trecerea dincolo de măsurile de proces la datele rezultatelor. JAMA, 298, 1564-1566.

Peterson, PN, Daugherty, SL, Wang, Y., şi colab. (2009). Diferenţele de gen în evenimentele adverse legate de procedură la pacienţii cărora li se administrează terapie cu defibrilator cardioverter implantabil. Circulation, 119, 1078-1084.

Yancy, CW, Abraham, WT, Albert, NM, şi colab. (2008). Calitatea îngrijirii şi rezultatele pentru afro-americanii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă: constatări din registrul OPTIMIZE-HF (Program organizat pentru iniţierea tratamentului de salvare a vieţii la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă). J Am Coll Cardiol, 51, 1675-1684.

Yancy, CW, Fowler, MB, Colucci, WS şi colab. (2001). pentru Carvedilol Heart Failure Study Group din SUA. Rasa şi răspunsul la blocarea adrenergică cu carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. N Engl J Med, 344, 1358-1365.

Exner, DV, Dries, DL, Domanski, MJ, et al. (2001). Răspuns mai mic la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la negru în comparaţie cu pacienţii albi cu disfuncţie ventriculară stângă. N Engl J Med, 344, 1351-1357.

Rathore, SS, Foody, JM, Wang, Y., şi colab. (2003). Rasa, calitatea îngrijirii şi rezultatele pacienţilor vârstnici internaţi cu insuficienţă cardiacă. JAMA, 289, 2517-2524.

Deswal, A., Petersen, NJ, Souchek, J., şi colab. (2004). Impactul rasei asupra utilizării asistenţei medicale şi a rezultatelor la veteranii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 43, 778-784.

Deswal, A., Petersen, NJ, Urbauer, DL, et al. (2006). Variaţiile rasiale ale calităţii îngrijirii şi ale rezultatelor într-o cohortă de insuficienţă cardiacă ambulatorie. Am Heart J, 152, 348-354.

Gordon, HS, Johnson, ML şi Ashton, CM (2002). Procesul de îngrijire la beneficiarii hispanici, negri şi albi VA. Med Care, 40, 824-833.

Rathore, SS, Masoudi, FA, Wang, Y., et al. (2006). Statutul socio-economic, tratamentul şi rezultatele în rândul pacienţilor vârstnici internaţi cu insuficienţă cardiacă: constatări din Proiectul naţional pentru insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 152, 371-378.

Thomas, KL, Al-Khatib, SM, Kelsey, RC, 2nd, şi colab. (2007). Disparitate rasială în utilizarea defibrilatoarelor implantabile-cardioverter în rândul pacienţilor cu infarct miocardic anterior şi o fracţie de ejecţie <35%. Am J Cardiol, 100, 924-929.

Farmer, SA, Kirkpatrick, JN, Heidenreich, PA, et al. (2009). Diferenţele etnice şi rasiale în terapia de resincronizare cardiacă. Ritmul inimii, 6, 325-331.

Hasnain-Wynia, R., Baker, DW, Nerenz, D., et al. (2007). Disparităţile în îngrijirea sănătăţii sunt determinate de locul în care pacienţii minoritari caută îngrijire: examinarea măsurilor de alianţă pentru calitatea spitalelor. Arch Intern Med, 167, 1233-1239.

Jha, AK, Orav, EJ, Li, Z., şi colab. (2007). Concentrarea şi calitatea spitalelor care îngrijesc pacienţii vârstnici de culoare. Arch Intern Med, 167, 1177-1182.

Wennberg, JE şi Cooper, MM (eds.). (1999). Calitatea îngrijirii medicale în Statele Unite: un raport privind programul Medicare, Atlasul Dartmouth de îngrijire a sănătăţii 1999. Chicago: American Health Association Press.

Nawal Lutfiyya, M., Bhat, DK, Gandhi, SR, şi colab. (2007). O comparaţie a indicatorilor de calitate a îngrijirii în spitalele urbane de îngrijire acută şi spitalele rurale cu acces critic din Statele Unite. Int J Qual Health Care, 19, 141-149.

Ross, JS, Normand, SL, Wang, Y., şi colab. (2008). Depărtarea spitalelor şi mortalitatea de treizeci de zile 569 din trei afecţiuni grave. Health Aff (Millwood), 27, 1707-1717.

Bonow, RO, Bennett, S., Casey, DE, et al. (2005). Măsuri de performanţă clinică ACC/AHA pentru adulţii cu insuficienţă cardiacă cronică: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force privind măsurile de performanţă. J Am Coll I Cardiol, 46, 1144-1178.

Vladeck, BC, Goodwin, EJ, Myers, LP, et al. (1988). Consumatorii şi utilizarea spitalelor: „lista morţilor" HCFA. Health Aff (Millwood), 7, 122-125.

Marshall, MN, Shekelle, PG, Leatherman, S., şi colab. (2000). Lansarea publică a 38 de date de performanţă: ce ne aşteptăm să câştigăm? O revizuire a dovezilor. JAMA, 283, 1866-1874.

Krumholz, HM, Brindis, RG, Brush, JE, et al. (2006). Standarde pentru modelele statistice utilizate pentru raportarea publică a rezultatelor sănătăţii: o declaraţie ştiinţifică a Asociaţiei Americane a Inimii de la Grupul de scriere interdisciplinară privind calitatea îngrijirii şi rezultatele cercetării: cosponsorizat de Consiliul pentru Epidemiologie şi Prevenire şi Consiliul pentru accident vascular cerebral. Aprobat de Fundaţia Colegiului American de Cardiologie. Circulation, 113, 456-462.

Krumholz, HM şi Normand, ST (2008). Raportarea publică a mortalităţii la 30 de zile pentru pacienţii internaţi cu infarct miocardic acut şi insuficienţă cardiacă. Tiraj, 118, 1394-1397.

73a. Comisia mixtă. Găsiţi o organizaţie de îngrijire a sănătăţii (site web): http://www.qualitycheck.org. Accesat la 25 ianuarie 2010.

Fung, CH, Lim, YW, Mattke, S., şi colab. (2008). Revizuire sistematică: dovezi că publicarea datelor privind performanţa îngrijirii pacienţilor îmbunătăţeşte calitatea îngrijirii. Ann Intern Med, 148, 111-123.

Faber, M., Bosch, M., Wollersheim, H., şi colab. (2009). Raportarea publică în domeniul sănătăţii: cum folosesc consumatorii informaţiile despre calitatea îngrijirii? O revizuire sistematică. Med Care, 47, 1-8.

Werner, RM şi Asch, DA (2005). Consecinţele nedorite ale raportării publice a informaţiilor de calitate. JAMA, 293, 1239-1244.

Rosenthal, MB, Landon, BE, Normand, ST şi colab. (2006). Plătiţi pentru performanţă în HMO comerciale. N Engl J Med, 355, 18951902.

Kuhmerker, K. şi Hartman, T. (2007). Plata pentru performanţă în programele de stat Medicaid: un sondaj al directorilor şi programelor de stat Medicaid. New York: Fondul Commonwealth.

Lindenauer, PK, Remus, D., Roman, S., et al. (2007). Raportarea publică şi plata pentru performanţa în îmbunătăţirea calităţii spitalelor. N Engl J Med, 356, 486-496.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Centrele pentru Servicii Medicare şi Medicaid. Demonstraţie de stimulare a calităţii primului spital (site web): http://www.cm s.hhs.gov/HospitalQualityInits/35_hospitalpremier.asp. Accesat la 22 ianuarie 2010.

Ryan, AM (2009). Efectele demonstraţiei de stimulare a calităţii primului spital asupra mortalităţii şi costurilor pacienţilor din Medicare. Health Serv Res, 44, 821-842.

Glickman, SW, Ou, FS, DeLong, ER şi colab. (2007). Plătiţi pentru performanţă, calitatea îngrijirii şi rezultatele în infarctul miocardic acut. JAMA, 297, 2373-2380.

Leavitt MO. Raport către Congres: Raportul de evaluare a proiectului de demonstraţie a practicii de grup de medici (raport online): http://www.cms.hhs.gov/DemoProjectsEvalRpts/do wnloads/PGP_Final_Congress.pdf. Accesat la 22 ianuarie 2010

Biroul de responsabilitate guvernamentală din SUA. Raport către Comitetele Congresului: Programele de coordonare a asistenţei medicale de plată ale medicului Medicare utilizate în demonstraţii arată promiţătoare, dar utilizarea mai largă a abordării de plată poate fi limitată (Raport nr. GAO-08-65, februarie 2008): http://www.gao.gov/new.items/d0865.pdf. Accesat la 22 ianuarie 2010.

Roland, M. (2004). Legătura dintre salariile medicilor şi calitatea îngrijirii — un experiment major în Regatul Unit. N Engl J Med, 351, 1448-1454.

Campbell, SM, Reeves, D., Kontopantelis, E., et al. (2009). Efectele plăţii pentru performanţă asupra calităţii asistenţei medicale primare în Anglia. N Engl J Med, 361, 368-378.

Fisher, ES (2006). Plata pentru performanţă — riscuri şi recomandări. N Engl J Med, 355, 1845-1847.

Glickman, SW, Boulding, W., Roos, JM şi colab. (2009). Metode alternative de notare a plăţii pentru performanţă: implicaţii pentru îmbunătăţirea calităţii şi rezultatele pacientului. Med Care, 47, 1062-1068.

Werner, RM, Goldman, LE şi Dudley, RA (2008). Comparaţia schimbărilor în calitatea îngrijirii între spitalele cu plasă de siguranţă şi cele fără plasă de siguranţă. JAMA, 299, 2180-2187.

Karve, AM, Ou, FS, Lytle, BL şi colab. (2008). Consecinţe financiare potenţiale neintenţionate ale plăţii pentru performanţă asupra calităţii îngrijirii pentru pacienţii din minorităţi. Am Heart J, 155, 571-576.

Casalino, LP, Elster, A., Eisenberg, A., et al. (2007). Plata pentru performanţă şi raportarea calităţii vor afecta disparităţile de îngrijire a sănătăţii? Health Aff (Millwood), 26, w405-w414.

Werner, RM şi McNutt, R. (2009). O nouă strategie de îmbunătăţire a calităţii: acţiunile recompensate mai degrabă decât măsurile. JAMA, 301, 1375-1377.

Frolich, A., Talavera, JA, Broadhead, P., et al. (2007). Un model comportamental al răspunsurilor clinicienilor la stimulentele pentru îmbunătăţirea calităţii. Politica de sănătate, 80, 179-193.

CAPITOLUL 39

Componentele fundamentale ale studiilor randomizate controlate, 570

Ipoteza şi proiectarea studiului, 570 Populaţie de pacienţi, 572

Controale, randomizare şi

Orbitor, 572

Urmărire şi aderenţă, 573 obiective, 573

Dimensiunea eşantionului şi statistică

Putere, 576

Analiza şi raportarea datelor, 577 Publicaţii, 578

Aspecte operaţionale ale controlului randomizat

Procese, 579

Studiu de conducere, 579

Sponsor de studiu, 579

Centrul de coordonare, 580

Comitetul de monitorizare a datelor şi siguranţei, 580

Final sau evenimente clinice

Comitetul, 581

Investigatorii de amplasament, 581

Subiecte de studiu, 582

Controlat aleatoriu

Studii în contextul dezvoltării medicamentelor: studii de tranziţie, 582

Selectarea intervalului de doză şi a obiectivelor în studiile tranziţionale, 583

Abordări noi pentru proiectarea studiilor clinice în inimă

Eşec, 584

Studii controlate randomizate în

Setări clinice specifice, 586

Inimă acută decompensată

Eşec, 586

Studii clinice cu dispozitive şi

Chirurgie, 587

Studii clinice ale instrumentelor şi strategiilor de monitorizare, 590

Direcţii noi, 591

Proiectarea studiilor clinice în insuficienţa cardiacă

G. Michael Felker şi John R. Teerlink

Din 1980, a avut loc o schimbare dramatică şi remarcabilă în natura şi utilizarea dovezilor ştiinţifice pentru practica clinică a medicinei. Ceea ce a avut loc este o tranziţie de la o paradigmă în care practica clinică a fost ghidată în primul rând de experienţa clinică

individuală sau de inferenţa din datele fiziologice la o paradigmă axată pe evaluarea riguroasă a terapiilor pe baza unor studii clinice randomizate, controlate (RCT). Această eră a medicinei bazate pe dovezi, deşi acum paradigma dominantă în educaţia şi practica medicală, este un fenomen relativ recent; sintagma „medicina bazată pe dovezi" a apărut pentru prima dată în literatura de specialitate în 1992.1 Esenţial pentru dezvoltarea medicinei bazate pe dovezi este un consens larg conform căruia RCT-urile reprezintă cea mai solidă formă de dovezi pe care să se bazeze practica clinică.2 Utilizarea pe scară largă a RCT-urilor în evaluarea noilor terapii pentru bolile a coincis cu progresele marcate în domeniul cardiovascular general şi al terapiei cardiovasculare în special în insuficienţa cardiacă. În ciuda acestor progrese, majoritatea ghidurilor de practică clinică rămân bazate pe niveluri mai puţin robuste de dovezi (cum ar fi opinia experţilor).3 O discuţie cuprinzătoare a tuturor problemelor implicate în proiectarea şi desfăşurarea RCT depăşeşte domeniul de aplicare a unui singur capitol de carte, iar acest capitol nu este o încercare de a reproduce manualele de studii clinice disponibile pe scară largă. să înţeleagă şi să interpreteze mai bine rezultatele acestor elemente fundamentale ale dovezilor clinice. O atenţie deosebită este acordată noilor dezvoltări în proiectarea şi desfăşurarea studiilor, precum şi aspectelor unice ale studiilor clinice în setari clinice specifice, inclusiv insuficienţa cardiacă acută (AHF), intervenţiile chirurgicale şi bazate pe dispozitive şi studiile de dispozitive de monitorizare a insuficienţei cardiace.

bazat pe o bază de investigaţii ştiinţifice de bază, studii observaţionale şi experienţă clinică. Celelalte tipuri de investigaţii sunt diferite de RCT prin faptul că RCT implică randomizare (alocarea aleatorie a subiecţilor de studiu la un anumit tratament sau expunere), utilizarea unui grup de control paralel (subiecţi care sunt trataţi şi evaluaţi identic, cu excepţia faptului că nu i se acordă intervenţia care urmează să fie studiată), stabilirea uniformă a obiectivelor prespecificate şi estimarea statistică robustă a efectului amplitudinii şi validităţii tratamentului observat. Fiecare dintre aceste „blocuri" fundamentale ale RCT modern este descrisă după cum urmează, cu accent pe studiile mari, multicentrice, de fază III, care oferă dovezi clare ale eficacităţii şi conduc la aprobarea noilor terapii. Provocările legate de proiectarea studiilor pentru studiile anterioare sunt discutate într-o secţiune ulterioară.

## COMPONENTE FUNDAMENTALE ALE ÎNCERCĂRILOR CONTROLATE ALEATORIZATE

Domeniul medicinei cardiovasculare a deschis calea în dezvoltarea de dovezi clinice de înaltă calitate, în primul rând pe baza unor RCT-uri multicentre proiectate robust. Această rigoare în cercetarea clinică în domeniul cardiovascular a fost facilitată de prevalenţa ridicată a bolii, care permite înrolarea unui număr mare de pacienţi, şi ratele ridicate de evenimente în aceste populaţii, ceea ce creşte fezabilitatea efectuării unor studii cu putere adecvată. Marile studii multicentre sunt

### Ipoteza şi proiectarea studiului

Ca şi în cazul oricărui experiment, generarea ipotezei care trebuie testată este primul pas în proiectarea unui studiu clinic, iar o ipoteză dezvoltată corespunzător oferă îndrumări

semnificative în celelalte aspecte ale designului studiului. Deşi RCT-urile mari, multicentrice pot conține mai multe subgrupuri planificate, obiective secundare şi studii auxiliare, ipoteza primară a unui RCT ar trebui formulată clar şi succint. Ipotezele pentru RCT sunt în două mari categorii: modele de superioritate şi modele de non-inferioritate. În studiile de superioritate, ipoteza principală este afirmația că rezultatul de interes la pacienții repartizați aleatoriu la intervenția de studiu va fi superior rezultatului din grupul de control. Din punct de vedere statistic tehnic, „demonstrarea" ipotezei studiului implică de fapt respingerea afirmației contrare (adică, ipoteza nulă) că nu există nicio diferență în rezultatul de interes între beneficiarii intervenției şi grupul de control, în cadrul unei certitudini statistice prespecificate (de obicei 95%, sau $P < 0,05$). Este important faptul că eşecul de a demonstra o diferență semnificativă statistic între grupurile de intervenție şi de control nu este acelaşi lucru cu demonstrarea că nu există nicio diferență între cele două tratamente: „lipsa dovezilor unei diferențe" nu este acelaşi lucru cu „dovada unei lipse de diferență."6

Noile terapii pot fi mai uşor de administrat, pot fi mai bine tolerate, pot avea a

profil de siguranță mai bun sau poate fi mai puțin costisitor, dar nu toate aceste aspecte pot fi luate în considerare în obiectivul principal de eficacitate al unui design tradițional de superioritate. Dacă un nou tratament dă rezultate echivalente cu cele ale terapiei standard este, prin urmare, adesea o întrebare clinică importantă și are implicații importante atât pentru ipoteză, cât și pentru studiul general. În proiectarea studiilor de non-inferioritate sau de echivalență, ipoteza și tehnicile statistice trebuie să fie încadrate în moduri specifice

care sunt adesea subapreciate. astfel, ele sunt uneori denumite studii de control activ. O condiţie prealabilă esenţială a unui studiu de control activ este ca terapia de control să fi fost deja suficient de demonstrată pentru a produce rezultate mai bune decât placebo. Această problemă este deosebit de relevantă pentru agenţiile de reglementare care evaluează studiile pentru o potenţială aprobare a medicamentelor şi au fost elaborate linii directoare specifice pentru selectarea comparatorului activ. în studiile de echivalenţă este că controlul este superior terapiei investigaţionale cu o marjă importantă clinic (A). Dacă acea ipoteză nulă este respinsă, atunci se poate pretinde că cele două terapii sunt cel puţin echivalente. Utilizarea intervalelor de încredere în evaluarea efectului tratamentului poate fi un ajutor semnificativ în interpretarea studiilor de echivalenţă, aşa cum se arată în Figura 39-1.10 Atât designul de non-inferioritate, cât şi A trebuie prespecificaţi şi justificaţi din motive clinice şi statistice. Deşi necesitatea unor abordări statistice prespecificate pentru modelele de non-inferioritate a fost din ce în ce mai recunoscută, raportarea şi interpretarea corectă a modelelor de non-inferioritate continuă să fie problematică.

În legătură cu designul general al studiului (superioritate vs. non-inferioritate), intervenţia terapeutică testată trebuie definită cu atenţie. În cea mai simplă formă de RCT, o singură intervenţie este comparată cu o condiţie de control placebo într-un design tradiţional de grup paralel. Cu toate acestea, pe măsură ce studiile au devenit mai mari şi mai costisitoare şi pe măsură ce regimurile terapeutice au devenit din ce în ce mai complexe, proiectele în care pot fi testate mai multe ipoteze au devenit mai comune. În proiectele factoriale, subiecţii sunt repartizaţi aleatoriu în grupuri combinatorii multiple, echilibrate. Un aspect atractiv al proiectelor factoriale este capacitatea de a aborda simultan două întrebări clinice în aceeaşi populaţie de pacienţi, fără a sacrifica puterea statistică pentru oricare dintre întrebări. În realitate, păstrarea puterii statistice în proiectele de studii factoriale depinde dacă există o interacţiune între cele două tratamente, care poate fi independentă (adică, fără interacţiune), aditivă sau subaditivă. Deşi modelele factoriale pot creşte substanţial eficienţa în studiile clinice, ele trebuie interpretate cu atenţie, în special în ceea ce priveşte interacţiunile dintre cele două tratamente.13 Datorită mărimii, complexităţii şi costurilor tot mai mari ale RCT-urilor multicentre internaţionale, modelele factoriale au devenit din ce în ce mai frecvente în studiile cardiovasculare.14

Un alt design de studiu care este adesea luat în considerare este un design încrucişat, în care fiecare pacient serveşte drept control propriu. În forma sa cea mai simplă, un design încrucişat implică repartizarea aleatorie a pacienţilor la grupul de intervenţie sau de control şi apoi schimbarea tratamentelor (modificări de intervenţie la control şi invers) după o perioadă desemnată. Proiectele încrucişate pot permite dimensiuni mai mici ale eşantionului din cauza variabilităţii limitate (deoarece fiecare pacient este propriul său control, prin definiţie grupul de intervenţie şi grupul de control sunt identice, cu excepţia intervenţiei). Pentru ca modelele de crossover să fie valide, nu trebuie să existe efect de transfer: adică efectul intervenţiei trebuie să fie acelaşi, indiferent dacă pacienţii îl primesc primul sau al doilea. Din aceste motive, modelele încrucişate sunt de obicei mai potrivite pentru studiile de fază incipientă axate pe obiective surogat15 decât pentru condiţiile vindecabile.

**572 (odată ce o boală este vindecată, subiectul nu poate reveni la starea de boală) sau studii de rezultat (odată ce apare un eveniment, pacientul nu pot reveni la o stare fără evenimente.)**

Populaţia de pacienţi

CH 39 Pacienţii selectaţi pentru un RCT trebuie consideraţi că au o posibilitate rezonabilă de a beneficia de terapie conform datelor preclinice, studii observaţionale, studii de fază anterioare sau o combinaţie a acestora. Pentru a justifica din punct de vedere etic repartizarea aleatorie a subiecţilor umani între două terapii, ar trebui să existe o incertitudine clinică reală cu privire la tratamentul care este preferabil într-o anumită populaţie de pacienţi. În selectarea populaţiei de pacienţi în care să testeze ipoteza studiului, cercetătorii echilibrează o varietate de considerente potenţial conflictuale, inclusiv efectul terapeutic anticipat, ratele evenimentelor, profilurile de siguranţă, ratele de înscriere şi generalizarea. Populaţia de pacienţi pentru un anumit studiu este definită de criteriile de includere şi excludere, care definesc ce tipuri de pacienţi pot şi nu pot fi înrolaţi într-un anumit studiu. Criteriile de includere sunt adesea concepute pentru a selecta pacienţii cu markeri fiziopatologici specifici care sugerează potenţialul de a beneficia de presupusul mecanism de acţiune al terapiei care urmează să fie testată. În studiile cu insuficienţă cardiacă, astfel de markeri ai răspunsului potenţial se pot baza pe structura şi funcţia ventriculară (de exemplu, fracţia de ejecţie, dimensiunile ventriculare), severitatea simptomelor (de exemplu, clasa New York Heart Association [NYHA]), simptome specifice (de exemplu, edem) sau alţi markeri ai bolii (de exemplu, niveluri crescute de peptidă natriuretică de tip B [BNP]). Dacă o intervenţie nu este de aşteptat să fie eficientă sau ar putea duce la riscuri inacceptabile la anumiţi subiecţi, criteriile de excludere ar asigura că nu este studiată la aceşti pacienţi.

În plus faţă de posibilitatea subiecţilor de a răspunde la terapia dată, populaţia de pacienţi ar trebui să prezinte un risc semnificativ pentru obiectivul principal, în special atunci când obiectivul principal este un eveniment cum ar fi decesul sau spitalizarea pentru insuficienţă cardiacă. Selectarea pacienţilor cu rate ridicate de evenimente permite dimensiuni relativ mai mici ale eşantionului (şi studii mai economice pentru acelaşi efect de tratament). În studiile cu insuficienţă cardiacă, astfel de criterii de includere sunt de obicei concepute pentru a selecta populaţii cu rate ridicate de evenimente şi includ de obicei fracţia de ejecţie, capacitatea funcţională, clasa NYHA, spitalizările anterioare sau nivelurile crescute ale neurohormonului. Cu toate acestea, nu numai că este de dorit să se selecteze o populaţie cu o rată mare de evenimente, ci şi aceşti pacienţi ar trebui să aibă o rată mare de evenimente specifice bolii. De exemplu, pacienţii cu cancer avansat au o rată de mortalitate ridicată, dar este puţin probabil ca o terapie cu insuficienţă cardiacă la astfel de pacienţi să aibă un efect semnificativ asupra ratelor de deces. În consecinţă, criteriile de excludere sunt de obicei alese pentru a exclude pacienţii cu afecţiuni comorbide sau caracteristici care i-ar expune unui risc semnificativ de apariţie a unui eveniment cauzat de alte motive decât insuficienţa cardiacă sau care ar confunda interpretarea obiectivului.

O problemă majoră în selecţia criteriilor de includere şi excludere pentru RCT este echilibrul între limitarea variabilităţii (prin studierea unei populaţii mai omogene) şi maximizarea generalizării (prin studierea unei populaţii cât mai eterogene posibil). Studierea populaţiilor mai omogene limitează varianţa de fond, ceea ce permite ca un proces să fie mai sensibil la dimensiuni mai mici ale efectului (adică, un raport „semnal-zgomot") crescut. Criteriile de excludere sunt adesea concepute pentru a limita această variaţie. De exemplu, pacienţii cu cauze relativ rare de insuficienţă cardiacă, cum ar fi miocardita, sunt excluşi în mod obişnuit din majoritatea studiilor privind insuficienţa cardiacă, deoarece istoria naturală diferită a unor astfel de tulburări creşte varianţa răspunsului posibil la tratament. În schimb, definirea prea restrânsă a populaţiei poate avea implicaţii importante pentru înscrierea la studii, generalizarea şi etichetarea terapiilor aprobate.

Implicaţii ale selecţiei pacienţilor: consideraţii privind înscrierea, generalizarea şi etichetarea

Finalizarea rapidă a RCT reprezintă o preocupare semnificativă pentru pacienţi, investigatori şi sponsori. Înscrierea rapidă a pacienţilor în studiu va avea ca rezultat un răspuns cât mai rapid posibil la întrebarea studiului, ceea ce fie va sprijini aprobarea terapiei, în beneficiul mai mare al altor pacienţi, fie va duce la întreruperea unei intervenţii potenţial dăunătoare sau inutile. În plus, înscrierea rapidă reduce costurile pentru anchetatori şi sponsor şi eliberează resurse pentru alte linii de investigaţie. Criteriile stricte de includere şi excludere pot fi un impediment semnificativ în recrutarea pacienţilor, ducând la o tensiune între înscrierea pacienţilor „perfecţi" pentru un studiu şi ratele rapide de recrutare.

Un principiu de bază al medicinei bazate pe dovezi este că rezultatele din studiile clinice ar trebui aplicate pacienţilor care sunt în general similari cu cei înscrişi în studiu. În general, chiar şi atunci când populaţiile de studiu sunt definite în linii mari, există o tendinţă ca pacienţii înrolaţi în RCT să nu fie reprezentativi pentru populaţia mai largă. În special, femeile, minorităţile, pacienţii vârstnici şi pacienţii cu afecţiuni comorbide semnificative sunt adesea subreprezentaţi în studiile clinice.16 Ca urmare, pacienţii cu cel mai mare risc tind să fie excluşi din studiile clinice, iar ratele evenimentelor pentru o anumită boală în studiile clinice sunt de obicei mai mici decât în eşantioanele bazate pe populaţie. Această problemă poate fi exacerbată prin definirea prea restrânsă a populaţiei de studiu. Deoarece este important să se poată aplica rezultatele unui studiu clinic în practica clinică, au existat discuţii considerabile asupra modalităţilor de a face studiile mai generalizabile prin recrutarea celui mai reprezentativ grup de pacienţi. Multe abordări au fost folosite pentru a aborda această problemă, inclusiv screening consecutiv şi înscriere, un accent mai mare pe înscrierea în spitalele comunitare sau în mediul de îngrijire primară şi dezvoltarea unui registru al tuturor pacienţilor care au fost candidaţi pentru înscrierea în studiu. Comparaţiile dintre candidaţi şi pacienţii înscrişi efectiv în studiu ar putea oferi o perspectivă asupra diferenţelor dintre grupuri. Problemele generate de selectarea pacientului sunt importante; cu toate acestea, scopul principal al studiului clinic este de a

testa o ipoteză într-o manieră validă din punct de vedere ştiinţific, iar orice abordare pentru a lărgi populaţia de studiu nu trebuie să submineze rigoarea studiului. Deşi regulile generale sunt dificil de definit, fazele anterioare ale studiilor de demonstrare a conceptului pot beneficia de o populaţie de studiu definită mai restrâns, în timp ce fazele ulterioare ar trebui să includă o populaţie cât mai largă posibil şi validă ştiinţific.

Controale, randomizare şi orbire

Un studiu clinic robust este menit să ofere o estimare precisă a efectului unei anumite intervenţii într-o anumită populaţie şi, prin urmare, cercetătorii trebuie să încerce să elimine sau să minimizeze şansa de părtinire sistematică care poate duce la inexactitate în estimarea efectului tratamentului. Utilizarea unui grup de control adecvat, randomizarea şi orbirea sunt toate aspectele importante ale RCT-urilor moderne.

Grupurile de control sunt fundamentale într-un studiu clinic, iar utilizarea lor distinge un studiu clinic de alte tipuri de cercetare clinică (cum ar fi un studiu de cohortă longitudinală). Grupurile de control se asigură că efectul observat al tratamentului este legat de intervenţia testată şi nu de alte caracteristici ale populaţiei de pacienţi. Deşi există diferite tipuri potenţiale de grupuri de control (de exemplu, controale istorice sau controale nealocate aleatoriu), un grup de control paralel cu intervenţia repartizată la întâmplare este de departe cea mai riguroasă metodă de evaluare a noilor terapii. Randomizarea serveşte la asigurarea faptului că caracteristicile iniţiale ale pacienţilor atât din grupul de tratament, cât şi din grupul de control sunt similare şi că orice diferenţă între caracteristicile iniţiale

beneficiarii de tratament şi grupul de control apar mai degrabă prin întâmplare aleatorie decât prin părtinire sistematică. Deşi metodele de ajustare pentru factorii de confuzie cunoscuţi sunt instrumente puternice (de exemplu, analize multivariabile), aceste abordări nu pot explica toate diferenţele potenţiale dintre grupuri şi nu sunt un substitut pentru randomizare. Abilitatea de a controla atât factorii de confuzie cunoscuţi, cât şi necunoscuţi, furnizaţi de randomizare, conferă o putere extraordinară studiilor concepute corespunzător; astfel, aceste tipuri de studii au devenit standardul pentru investigaţiile noilor intervenţii terapeutice.

În acest caz cel mai simplu, subiecţii studiului sunt repartizaţi aleatoriu unei stări de tratament sau alta pe măsură ce sunt înscrişi, într-un raport de 1:1 (randomizare simplă). Alte variaţii ale repartizării aleatorii tradiţionale a pacienţilor pot fi utile în desfăşurarea RCT. În randomizarea în bloc, pacienţii sunt repartizaţi pe baza „blocurilor” prespecificate, astfel încât numărul de pacienţi alocaţi grupului de control şi grupului de intervenţie să rămână relativ echilibrat pe tot parcursul studiului. Dimensiunile blocurilor pot fi variate la întâmplare pe parcursul studiului pentru a preveni investigatorii să încerce preferenţial să atribuie pacienţii unei anumite afecţiuni de studiu. Dacă se crede a priori că anumite caracteristici ale pacientului pot afecta răspunsul la terapie, se poate folosi randomizarea stratificată pentru a se asigura că aceste caracteristici sunt echilibrate între grupul de intervenţie şi grupul de control. De exemplu, dacă efectul unei terapii asupra pacienţilor cu o cauză ischemică a insuficienţei cardiace este de interes deosebit, randomizarea stratificată

poate fi utilizată pentru a asigura un echilibru al repartizării tratamentului între aceşti pacienţi.

Procesul de menţinere a pacienţilor, investigatorilor şi a altor membri ai personalului din studiu neştiiţi despre grupul de tratament alocat este adesea denumit orbire sau mascare. Mascarea condiţiilor pentru pacienţi limitează efectul placebo, în măsura în care pacienţii nu ştiu dacă primesc terapie experimentală. Mascarea condiţiilor pentru investigatori limitează părtinirea care ar putea fi introdusă de cunoaşterea atribuirii tratamentului. De exemplu, anchetatorii pot monitoriza pacientii mai indeaproape sau pot folosi terapiile concomitente diferit in functie de daca pacientii sunt repartizati in grupuri de interventie sau de control. Deşi studiile dublu-orb sunt standardul, orbirea poate fi dificilă sau imposibilă cu unele tipuri de studii, cum ar fi cele cu intervenţii chirurgicale sau bazate pe dispozitive (descrise mai târziu în acest capitol). În alte tipuri de studii, orbirea poate fi compromisă de concluziile investigatorilor bazate pe informaţii clinice accesorii (de exemplu, frecvenţa cardiacă redusă poate sugera atribuirea aleatorie la o afecţiune cu un P-blocant vs. placebo).17 Deşi nicio procedură nu poate elimina complet demascarea neprevăzută a condiţiilor pentru investigatori, o atenţie deosebită acordată acestei probleme în proiectarea şi desfăşurarea RCT-urilor este critică. În studiile în care orbirea nu este posibilă, utilizarea unor obiective măsurate în mod obiectiv şi a unor comitete de obiective care nu cunosc condiţiile pentru a adjudeca evenimentele poate limita semnificativ potenţiala părtinire. Deşi încălcarea unui cod orbitor este ocazional necesară pentru problemele siguranţei pacientului, aceasta ar trebui făcută rar şi numai cu o atenţie atentă.

Urmărire şi Aderenţă

Respectarea protocolului de studiu atât de către investigatori, cât şi de către subiecţii studiului este crucială pentru validitatea unui studiu clinic, dar de multe ori primeşte o atenţie relativ mică. Lipsa aderării la protocolul de studiu poate complica în mod substanţial analiza şi interpretarea datelor din studii şi poate submina validitatea rezultatelor. Anchetatorii trebuie să selecteze cu atenţie locurile şi să utilizeze o monitorizare de reglementare adecvată. Pentru a maximiza aderenţa pacientului, criteriile de includere şi excludere trebuie să conducă în mod explicit sau implicit la selecţia pacienţilor care au şanse mai mari de a adera la procedurile de urmărire şi de studiu. Ca şi în cazul multor alte aspecte ale designului studiului, este nevoie de un echilibru între optimizarea desfăşurării studiului (prin înscrierea unei populaţii susceptibile de a finaliza procedurile de urmărire şi de a adera la tratament) şi asigurarea generalizării rezultatelor (prin înscrierea unei populaţii larg reprezentative). Pacienţii care aderă la tratament sunt probabil să fie foarte diferiţi într-o varietate de moduri de cei care nu o fac, iar datele au confirmat că o aderenţă mai mare (chiar şi la procedurile placebo) este asociată cu rezultate îmbunătăţite; aceasta sugerează că aderarea este un marker al altor comportamente favorabile de sănătate.18

O metodă oarecum controversată pentru maximizarea aderării la protocol este utilizarea perioadelor de run-in, în care subiecţii potenţiali de studiu demonstrează aderarea la protocolul de studiu pentru o anumită perioadă înainte de randomizare. Aceste perioade de

prelungire pot fi fie afecţiuni placebo (în care este evaluată conformitatea) fie condiţii „active” (în care este evaluată toleranţa pacienţilor la intervenţia din studiu). Deşi astfel de perioade active de run-in pot spori puterea statistică a studiilor prin tendinţa de a exclude subiecţii care nu ar tolera medicamentul de studiu, ele pot, de asemenea, complica substanţial analiza. De exemplu, Carvedilol Heart Failure Study Group din SUA a folosit o perioadă activă de prelevare de 3 săptămâni pentru a asigura tolerabilitatea carvedilolului înainte de randomizarea la carvedilol sau la starea placebo. niciuna dintre ele nu a fost descrisă în raportul privind morbiditatea şi mortalitatea. Această înrăutăţire clinică timpurie a condus la controverse semnificative cu privire la interpretarea studiilor cu carvedilol, iar cercetătorii rămân împărţiţi cu privire la modul de a gestiona evenimentele care apar în timpul unei perioade de rulare. În general, perioadele de prelungire pot fi mai acceptabile în fazele anterioare ale studiilor de dovadă a conceptului în care tolerabilitatea medicamentului este o preocupare majoră fără răspuns (ca în Studiile privind insuficienţa cardiacă cu Carvedilol din SUA19), dar pot să nu ofere rezultate suficient de generalizabile pentru studiile de fază definitivă (cum ar fi Metoprolol CR/XL Heart Failure în congestive randomizate200; CarvedilOl ProspEctive RandomIzed Cumulative Survival [COPERNICUS]21).

Aderarea la protocolul de studiu este influenţată în mod substanţial de durata studiului şi tipul de intervenţie: Subiecţii sunt mult mai probabil să fie aderenţi la studiile pe termen scurt ale intervenţiilor acute, decât la intervenţiile care sunt complicate, consumatoare de timp, dureroase sau incomode. În studiile în care intervenţiile sunt pe termen lung şi provocatoare, o atenţie specială pentru promovarea aderenţei este critică. În studiul National Institutes of Health (NIH) sponsorizat de Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION), aderenţa grupului de intervenţie la antrenamentul fizic a fost în mod specific maximizată şi atent cuantificată.22 În măsura în care este posibil, procedurile de urmărire ar trebui să fie suficient de frecvente, suficient de lungi şi suficient de lungi şi suficient de lungi şi suficient de frecvente, suficient de lungi şi suficient de lungi şi suficient pentru a demonstra respectarea timpului şi a programului pacientului. Respectarea poate fi, de asemenea, îmbunătăţită prin mementouri ale vizitelor sau testelor ulterioare şi prin intervale de timp adecvate şi flexibile. Rambursarea pentru deplasare sau pentru procedurile consumatoare de timp afirmă respectul pentru autonomia pacientului, deşi suma nu poate fi privită ca coercitivă.

Puncte finale

Selecţia obiectivelor este crucială în proiectarea studiului clinic, cu implicaţii largi pentru analiza şi interpretarea studiului. Obiectivul primar reflectă ipoteza centrală a studiului. Ar trebui să se refere la beneficiul dorit al strategiei de tratament, iar evaluarea sa fiabilă ar trebui să fie fezabilă. Selecţia obiectivului trebuie să ia în considerare şi contextul etapei generale de dezvoltare a terapiei. În studiile de fază incipientă, obiectivele surogat (discutate în detaliu mai târziu) sunt adesea selectate pentru a identifica un semnal pentru a avansa cu studii mai mari sau

**574 selectarea unui regim de dozare. În studiile mai definitive, obiectivele clinice sunt de obicei concepute pentru a determina dacă un pacient se simte mai bine sau trăiește mai mult, așa cum se demonstrează prin îmbunătățirea supraviețuirii, scăderea morbidității sau îmbunătățirea simptomelor și a calității vieții. Obiectivele care sunt considerate importante pentru a fi evaluate riguros sunt denumite obiective secundare CH 39; acestea trebuie privite în contextul rezultatelor primare, în special atunci când există multe obiective secundare. Avantajele și dezavantajele diferitelor tipuri de obiective în studiile insuficienței cardiace sunt discutate după cum urmează.**

Puncte finale de mortalitate

Cel mai bun rezultat al unei terapii este îmbunătățirea ratei de supraviețuire, iar în bolile comune cu rate mari de mortalitate (cum ar fi insuficiența cardiacă), chiar și reducerile modeste pot avea un efect important asupra sănătății publice. Relevanța clinică a mortalității ca punct final este de necontestat, dar întrebarea dacă să se studieze mortalitatea de toate cauzele sau mortalitatea specifică bolii este evidentă. Mortalitatea de toate cauzele ca punct final are multe avantaje: o astfel de mortalitate este evident relevantă, ușor de evaluat și nu este supusă unor părtiniri în interpretare. Cu toate acestea, multe autorități au susținut că evaluarea mortalității de toate cauzele poate dilua semnificația efectelor benefice ale terapiilor care vizează o cauză specifică de deces (de exemplu, efectul unui dispozitiv de defibrilator implantabil asupra morții subite cardiace) și că în aceste cazuri, mortalitatea specifică bolii este un obiectiv mai util. afectate de tratament și o absență relativă a confuziei. Dezavantajul major al mortalității specifice bolii ca punct final se referă la provocările în alocarea corectă a unei cauze de deces într-o manieră imparțială. Modul specific de deces este adesea dificil de clasificat, iar acordul dintre observatori este adesea slab.24-25 Comitetele de evenimente clinice (revizuite mai târziu), care analizează evenimentele într-o manieră oarbă, folosind reguli prespecificate, pot îmbunătăți adjudecarea evenimentelor. Indiferent de obiectivul selectat, ratele mortalității totale trebuie întotdeauna evaluate, astfel încât să se asigure că efectele adverse neprevăzute ale terapiei sunt detectate în mod corespunzător.

În ciuda avantajelor evidente ale obiectivelor de mortalitate, acestea pot să nu fie fezabile în multe situații clinice. Este posibil ca unele terapii să nu vizeze mecanisme despre care se anticipează că vor juca un rol major în mortalitate sau dimensiunea efectului proiectat al acestora poate fi minimă, necesitând studii prohibitiv de mari. În plus, pe măsură ce terapiile salvatoare sunt încorporate în serie în „standardul de îngrijire", devine din ce în ce mai dificil să se demonstreze îmbunătățiri ale ratei mortalității.26 Aceste tendințe au condus la utilizarea în creștere a obiectivelor primare care se concentrează pe alte aspecte ale experienței pacientului, dincolo de mortalitate.

Puncte finale de morbiditate

Obiectivele de morbiditate se concentrează de obicei pe evenimente nonfatale. În studiile de insuficiență cardiacă, cel mai des utilizat astfel de eveniment este de departe spitalizarea. Ca

şi în cazul obiectivelor de mortalitate, trebuie luată în considerare problema obiectivelor de toate cauzele versus cele specifice bolii, iar spitalizările pentru toate cauzele, pentru evenimente cardiovasculare sau pentru insuficienţă cardiacă au fost utilizate în diferite studii. Insuficienţa cardiacă reprezintă aproximativ jumătate din toate spitalizările în majoritatea studiilor privind insuficienţa cardiacă - în toate studiile, mai puţine evenimente sunt legate de insuficienţa cardiacă în comparaţie cu numărul total de spitalizări (o rată mai mică de evenimente ar necesita o dimensiune mai mare a eşantionului) - dar, aşa cum era de aşteptat, există o reducere compensatorie mai mare a spitalizărilor specifice insuficienţei cardiace în majoritatea studiilor, în comparaţie cu totalul internărilor (27 ar fi nevoie de un efect mai mic asupra dimensiunii eşantionului). a favorizat, în general, utilizarea unui obiectiv mai specific, iar „spitalizare pentru insuficienţă cardiacă" este cel mai frecvent criteriu final de morbiditate în studiile contemporane despre insuficienţa cardiacă cronică.

Este important că există limitări asociate cu utilizarea obiectivelor de morbiditate, cum ar fi spitalizarea. În general, criteriile finale de morbiditate nu trebuie utilizate izolat de mortalitate, deoarece un tratament care îmbunătăţeşte supravieţuirea poate duce la mai multe spitalizări (pacienţii trăiesc suficient de mult pentru a experimenta evenimente nonfatale: „efectul de supravieţuitor"). Din acest motiv, spitalizările sunt în general combinate cu mortalitatea în obiective compozite (deces sau spitalizare). În plus, spitalizările pot fi influenţate de considerente economice şi culturale, precum şi de diferenţele regionale, care pot întuneca interpretarea datelor de spitalizare. În cele din urmă, sunt necesare definiţii riguroase şi adjudecare pentru spitalizări, ceea ce adaugă un nivel de complexitate şi cheltuială procesului. De exemplu, modul în care sunt gestionate spitalizările pentru proceduri cardiace (cum ar fi o intervenţie chirurgicală electivă pentru defibrilatoare-cardiovertice implantabile [ICD] sau transplant de inimă) trebuie definit într-un mod prespecificat în protocolul de studiu. Mai mult, definiţiile a ceea ce contează ca o spitalizare trebuie să fie prespecificate. De exemplu, în Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE), diferenţele în definiţiile spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă au avut un efect semnificativ asupra rezultatelor studiului.28 Obiectivul primar specificat de protocol – riscul combinat de deces sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă care necesită tratament intravenos – a rezultat într-un eveniment nesemnificativ (a = scădere). a îndeplinit criteriile prestabilite pentru non-inferioritate, dar nu pentru superioritate. Cu toate acestea, analiza post-hoc a obiectivului primar cu definiţia utilizată în studiul de tratament Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), riscul combinat de deces sau toate spitalizările pentru insuficienţă cardiacă, a evidenţiat un risc cu 11% mai mic la pacienţii trataţi cu omapatrilat (P nominal = 0,012).

Puncte finale bazate pe simptome

Obiectivele pentru evaluarea stării simptomatice a pacienţilor reprezintă o abordare logică a obiectivului „să te simţi mai bine sau să trăieşti mai mult" al studiilor clinice majore. O terapie care îmbunătăţeşte semnificativ starea simptomelor, calitatea vieţii sau alte măsuri ale sentimentului de bunăstare al pacientului este benefică, atâta timp cât nu are un efect advers asupra morbidităţii şi mortalităţii. Evaluarea obiectivă, cantitativă a fenomenelor în

mod inerent subiective, prezintă totuşi o provocare substanţială. Evaluările severităţii simptomelor de către medici (cel mai frecvent conform clasei NYHA) au fost utilizate pe scară largă în studiile clinice, dar astfel de evaluări sunt foarte subiective, lipsite de granularitate şi sunt foarte vulnerabile la părtinirea investigatorului. S-a dezvoltat o gamă largă de literatură privind calitatea vieţii (QOL) şi au fost validate două instrumente QOL special pentru utilizare în insuficienţa cardiacă cronică: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire29 şi Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.30 Deşi completarea necesită oarecum timp, ambele aceste instrumente s-au dovedit utile într-o varietate de medii de cercetare, inclusiv studii clinice. Alte măsuri ale simptomelor specifice, în special dispneea, au fost studiate, prin utilizarea scalelor vizuale analogice sau scalelor Likert, în mai multe studii pentru insuficienţa cardiacă acută decompensată, dar astfel de metode nu au fost validate pe scară largă.31 Investigatorii au început să compare diferite metode de evaluare a simptomelor în insuficienţa cardiacă, dar este în mod clar nevoie de mai multe cercetări în acest domeniu.32

Măsuri compuse ca puncte finale de insuficienţă cardiacă

Deoarece insuficienţa cardiacă este o boală caracterizată prin rate ridicate de mortalitate, spitalizări frecvente şi calitatea vieţii afectate, a existat un interes substanţial în modurile în care aceste diferite componente pot fi integrate într-un singur

punct final cuprinzător. În plus, a existat un interes din ce în ce mai mare pentru utilizarea obiectivelor care reflectă întregul curs clinic al pacientului. Deşi analiza riscurilor proporţionale Cox – în mod clar a fost o strategie de analiză utilă (şi aproape universal folosită) în studiile insuficienţei cardiace cronice – a fost folosită pentru a studia timpul până la primul eveniment, această tehnică poate duce la „supraponderare" evenimente mai puţin morbide care apar mai devreme în cursul urmăririi. Acest lucru poate introduce probleme majore în interpretare, deoarece evenimentele mai puţin severe care au loc mai devreme în studiu (cum ar fi o spitalizare scurtă pentru insuficienţă cardiacă) sunt numărate, în timp ce evenimentele mai severe (cum ar fi decesul) care au loc după un eveniment iniţial ar fi ignorate în analiza primară a rezultatelor studiului. Un exemplu al acestei discrepanţe potenţiale este utilizarea unui punct final compozit de timp până la deces sau prima spitalizare pentru insuficienţă cardiacă, care este standard pentru insuficienţa cardiacă cronică: Un pacient care este spitalizat pentru insuficienţă cardiacă la 2 săptămâni după randomizare, dar apoi supravieţuieşte şi se simte bine timp de 5 ani ar fi văzut ca având un rezultat mai rău decât unul care moare la 2 luni după randomizare. În acest sens, obiectivul combinat cântăreşte cursul clinic într-un mod care este incongru cu modul în care ar fi privit de către pacienţi şi furnizori.

Pentru a face faţă acestui aspect al analizei timp până la eveniment, au fost propuse diverse strategii alternative pentru crearea de puncte finale compozite care încorporează întreaga experienţă de urmărire. O astfel de metodă este utilizarea unui scor clinic compus propus iniţial de Packer,33 în care starea generală a pacientului este clasificată ca înrăutăţită, neschimbată sau îmbunătăţită pe parcursul urmăririi, conform regulilor prespecificate. Aşa cum a fost propus iniţial pentru insuficienţa cardiacă cronică, pacienţii sunt clasificaţi ca

fiind mai grav dacă au experimentat orice eveniment clinic advers major (de exemplu, deces, spitalizare pentru insuficienţă cardiacă) sau dacă au existat dovezi de agravare la vizita finală (în funcţie fie de evaluarea globală a pacientului, fie de clasa NYHA determinată de medic). Pacienţii sunt clasificaţi ca îmbunătăţiţi dacă au dovezi de îmbunătăţire semnificativă la vizita finală (în funcţie fie de evaluarea globală a pacientului, fie de clasa NYHA determinată de medic) şi nu au avut niciun eveniment care i-ar fi clasificat ca fiind mai rele. Dacă un pacient nu este nici mai rău, nici îmbunătăţit, ele sunt clasificate ca neschimbate.

Un cadru similar a fost adoptat pentru insuficienţa cardiacă acută decompensată.34 O metodă mai granulară, bazată pe principii similare este metoda de rang global, în care toţi pacienţii care participă la un studiu sunt clasificaţi pe baza unei ierarhii prestabilite a evenimentelor.35 De exemplu, într-un studiu al insuficienţei cardiace cronice, toţi pacienţii care au decedat ar fi clasaţi cel mai mic timp până la moarte (dar pacienţii care au fost internaţi în spital nu au fost clasaţi cel mai jos până la moarte). al doilea cel mai scăzut, iar pacienţii care nu au experimentat un eveniment ar fi clasaţi în funcţie de starea simptomatică (măsurată cu un instrument QOL). O altă metodă este de a măsura „totalul de zile în viaţă şi în afara spitalului" pe parcursul urmăririi. Acest tip de obiectiv, care este potrivit în special pentru studiile cu perioade mai scurte de urmărire, încorporează posibilitatea de spitalizări frecvente şi durata prelungită a şederii în evaluarea eficacităţii, ponderând în acelaşi timp în mod adecvat mortalitatea. Acest obiectiv a fost utilizat atât în studiul Rezultatele unui studiu prospectiv de milrinonă intravenoasă pentru exacerbarea insuficienţei cardiace cronice (OPTIME-CHF)36, cât şi în studiul de evaluare a insuficienţei cardiace congestive şi a eficacităţii cateterizării arterei pulmonare (ESCAPE). scorul călătoriei pacientului.38-39 Deşi toate aceste abordări au avantaje teoretice, ele sunt oarecum mai complexe de descris şi interpretat decât obiectivele tradiţionale şi până acum nu au înlocuit obiectivul tradiţional (timpul până la deces sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă) în studiile despre insuficienţa cardiacă cronică.

Puncte finale surogat

Un punct final surogat este definit de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) ca „o măsurătoare de laborator sau un semn fizic care este utilizat în studiile terapeutice ca un substitut pentru un punct final semnificativ din punct de vedere clinic, care este o măsură directă a modului în care se simte, funcţionează sau supravieţuieşte un pacient şi se aşteaptă să prezică efectul terapiei."40 Pentru a fi valid, efectul surogat trebuie să fi fost demonstrat în mod fiabil ca rezultatul surogat să fi fost previzibil. înlocuirea în termeni de patru criterii: (1) Relevanţa biologică a efectului surogat trebuie să fie clar stabilită printr-o relaţie consecventă între acesta şi rezultatele în studii multiple; (2) modificările efectului surogat ar trebui să prezinte modificări ale rezultatului, independent de tratament; (3) trebuie stabilită proporţionalitatea directă între modificările efectului surogat şi ale rezultatului relevant; şi (4) această relaţie trebuie să fie replicată în mai multe populaţii diferite de pacienţi în condiţii diferite.40 Multe variabile fiziologice au fost postulate ca posibile obiective surogat pentru studiile insuficienţei cardiace, inclusiv măsuri

ale capacității funcționale (cum ar fi mersul de 6 minute sau consumul maxim de oxigen ventilator), funcția și volumele ventriculare, modificări ale aritmiilor ventriculare, ale hemodinamicii și ale altor niveluri hemodinamice. biomarkeri.41 Așa cum sunt definiți și studiati în prezent, niciunul dintre acești candidați nu îndeplinește cerințele unui adevărat obiectiv surogat și, prin urmare, nici una dintre aceste variabile nu este suficientă pentru evaluarea definitivă a eficacității unei noi terapii pentru insuficiența cardiacă.

În practică, surogate joacă un rol util în fazele anterioare ale dezvoltării terapeutice pentru a căuta semnale de eficacitate și siguranță și în selectarea celei mai bune doze de utilizat în studii mai definitive. Dacă cercetătorii pot identifica obiective surogat valide care pot fi utilizate în studii mai definitive este un subiect de controversă substanțială și de interes continuu.42 Susținătorii unei utilizări mai mari a efectelor surogat susțin că stabilirea lor ar permite studii clinice mai mici, mai concentrate și, prin urmare, ar accelera dezvoltarea de noi terapii. (inclusiv agenți inotropi, 44 medicamente antiaritmice, 45 blocanți ai factorilor de necroză tumorală46), studiile de eficacitate axate pe obiective clinice precum mortalitatea, morbiditatea și simptomele vor rămâne abordarea definitivă pentru stabilirea eficacității și siguranței în viitorul apropiat.

Puncte finale primare multiple

Studiile clinice au ocazional două (sau, rar, mai multe) obiective primare. Există multe motive pentru care anchetatorii ar putea dori să testeze mai multe ipoteze într-un singur studiu; mai multe întrebări pot fi relevante pentru tratament, care punct final surprinde cel mai bine efectul tratamentului poate fi incertitudinea sau sunt necesare considerații speciale pentru trimiterile de reglementare. Ipotezele multiple pot fi testate cu o varietate de modele de studii, adesea cu contribuții active din partea agențiilor de reglementare. Cu toate acestea, trebuie plătit un cost statistic pentru aceste ipoteze multiple, adesea într-o formă de „alocare", în care o fracțiune din eroarea disponibilă de tip I sau a (de obicei 0,05) este alocată între punctele finale multiple și se face o ajustare pentru faptul că se efectuează comparații statistice multiple.47 În plus, alocarea punctelor finale a eșantionului necesită adesea o creștere a dimensiunii eșantionului pentru a detecta puterea multiplă. diferențe semnificative.

Două studii ilustrează metode pentru a trata mai multe obiective primare și complexitățile pe care le pot introduce. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) a avut trei obiective principale de eficacitate (scorul Minnesota Living with Heart Failure, clasa NYHA și

**576 Testul de mers pe 6 minute).48-49 Pentru ca studiul să fie considerat susținător al eficacității, toate cele trei obiective trebuiau să fie semnificative la IP < 0,05, două la P < 0,025 sau unul la P < 0,0167. Toate cele trei obiective au fost semnificativ diferite la P < 0,005 și, prin urmare, studiul a îndeplinit criteriile prespecificate pentru eficacitate.49 În studiul Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dys- CH 39 function (CAPRICORN), obiectivul inițial al mortalității pentru toate cauzele (a = 0,05) a fost modificarea finală a mortalității primare și a totalității**

**co-cauza (a = 0,05) 0,005) şi un obiectiv combinat de spitalizări pentru evenimente cardiovasculare şi mortalitate de orice cauză (a = 0,045). Dacă oricare dintre aceste efecte ar fi fost pozitive, rezultatele CAPRICORN ar fi fost interpretate ca fiind pozitive. Din păcate, nu a existat o diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte obiectivul combinat al mortalităţii şi al spitalizărilor pentru evenimente cardiovasculare (P = 0,297) şi, deşi rata mortalităţii a fost scăzută la cei primitori de carvedilol (P = 0,031), aceasta nu a atins noul nivel de semnificaţie specificat.50**

Obiective secundare

RCT multicentric reprezintă o investiţie substanţială de timp, energie şi bani din partea subiecţilor, investigatorilor şi sponsorilor. Prin urmare, este oportun să obţineţi cât mai multe cunoştinţe din baza de date colectată. În consecinţă, pe lângă obiectivul primar, sunt adesea analizate o varietate de alte efecte numite obiective secundare. Deşi evaluarea obiectivelor secundare poate servi ca o resursă importantă pentru înţelegerea impactului deplin al unei anumite terapii, interpretarea lor trebuie să fie temperată de realitatea statistică. Mai exact, dacă P = .05 pentru semnificaţia statistică, există o şansă de 5% ca un rezultat „pozitiv" să fie de fapt fals pozitiv (eroare de tip I), ceea ce sugerează o diferenţă de rezultat în cazul în care nu există de fapt. Unele protocoale abordează această problemă prespecificând doar câteva obiective secundare sau chiar un singur efect secundar „primar". În cazul studiilor care au dat rezultate negative sau neutre în ceea ce priveşte obiectivul primar, cercetătorii trebuie să evite cu fermitate tendinţa de a analiza obiectivele secundare (sau subgrupurile post-hoc în ceea ce priveşte obiectivul primar) şi să bazeze afirmaţiile de eficacitate pe acestea.

Puncte finale de siguranţă

Colectarea şi interpretarea efectelor adverse este esenţială în determinarea profilului de siguranţă şi în evaluarea valorii globale a unei intervenţii, iar studiile trebuie, prin urmare, să fie concepute cu măsuri de rezultat care să detecteze aceste evenimente. Evenimentele adverse anticipate pot fi legate fie de procesul bolii studiat, fie de efectele cunoscute ale unui medicament. Există îndrumări de reglementare extinse cu privire la responsabilităţile investigatorului şi ale sponsorului în raportarea evenimentelor adverse, dar procesele de bază sunt cuprinse de principiul protecţiei active a siguranţei pacienţilor şi al optimizării informaţiilor disponibile pentru evaluarea posibilelor modele de evenimente adverse. Aceste date informează, de asemenea, scrierea prospectului pentru utilizarea terapiei în practica clinică.

Dimensiunea eşantionului şi puterea statistică

Necesitatea studiilor clinice rezultă din limitarea practică că nu pot fi studiati orice pacient cu o anumită afecţiune. În consecinţă, investigatorul trebuie să utilizeze metode statistice pentru a estima probabilitatea ca rezultatele studiului să fie reprezentative pentru întreaga populaţie de interes. Mărimea eşantionului şi puterea statistică sunt concepte interdependente care sunt critice pentru interpretarea şi validitatea RCT. Calculele mărimii

eşantionului determină câţi pacienţi sunt „suficienţi” pentru a detecta în mod fiabil efectul tratamentului investigat, în timp ce puterea statistică este o măsură a capacităţii cu o anumită dimensiune a eşantionului de a detecta un efect real de tratament, dacă există unul. Discuţii detaliate despre problema şi metodele de calcul şi metode ale dimensiunii eşantionului pot fi găsite în manualele de statistică şi au fost revizuite în detaliu în altă parte.51

Ipoteza studiului influenţează dimensiunea eşantionului în două moduri importante. În primul rând, tipul de ipoteză selectat afectează puterea studiului. În general, dimensiunile eşantioanelor pentru un studiu de non-inferioritate sunt mai mari decât cele pentru un studiu de superioritate. În plus, ipotezele pot fi definite ca fiind unilaterale sau cu două feţe, ceea ce afectează dimensiunea eşantionului. Ipotezele unilaterale testează o singură direcţie a efectului terapiei (de exemplu, numai îmbunătăţirea); ipotezele cu două laturi testează ambele direcţii. Deşi majoritatea investigatorilor ar putea fi interesaţi să demonstreze doar că o intervenţie este mai bună decât condiţiile de control, ei trebuie să-şi amintească întotdeauna că şi terapiile pot fi dăunătoare. Un exemplu important este Trialul de suprimare a aritmiei cardiace (CAST), care a fost conceput iniţial cu o ipoteză unilaterală (a = 0,025) pentru îmbunătăţirea supravieţuirii; deoarece aceste medicamente erau deja comercializate şi se presupunea că sunt sigure, nu era de aşteptat niciun rău. În ceea ce a devenit un studiu de caz pentru multe probleme în designul RCT în insuficienţa cardiacă, CAST a fost întrerupt devreme din cauza mortalităţii excesive.45 În consecinţă, majoritatea studiilor contemporane folosesc acum o ipoteză cu două părţi pentru determinarea dimensiunii eşantionului.

Un studiu clinic este o aproximare a „adevărului” în întreaga populaţie de interes, iar anchetatorii trebuie să decidă cât de precisă ar trebui să fie o aproximare a studiului clinic. Două tipuri majore de erori pot limita validitatea unei încercări. Erorile sistematice sunt inerente în designul studiului şi apar de obicei dintr-un anumit tip de părtinire, care poate fi abordată prin randomizare, orbire şi grupuri de control adecvate, aşa cum s-a descris anterior. Erorile aleatorii sunt rezultatul întâmplării şi sunt clasificate ca erori de tip I sau de tip II.

Eroarea de tip I reprezintă probabilitatea ca ipoteza nulă să fie respinsă incorect, astfel încât ipoteza alternativă să fie acceptată (rezultat fals-pozitiv). Probabilitatea ca acest lucru să se producă este denumită nivelul de semnificaţie statistică sau a. De obicei, a = 0,05, ceea ce înseamnă că există o şansă de maxim 5% de a respinge incorect ipoteza nulă, dar alte niveluri pot fi considerate mai adecvate într-o anumită circumstanţă clinică. De exemplu, dacă investigatorii doreau să fie foarte încrezători că o terapie este mai bună decât o condiţie de control, poate în ceea ce priveşte efectele secundare periculoase, atunci ar putea fi selectat un a mai strict (de exemplu, a = 0,01), în timp ce într-un studiu al unei boli pentru care nu există terapie, investigatorii ar putea fi dispuşi să accepte un a de 0,10. Deşi a devenit standard pentru marea majoritate a RCT, nu există nimic „magic” în legătură cu un a de 0,05; simplu reprezintă un larg consens cu privire la şansa unui rezultat fals pozitiv care este „acceptabil” în desfăşurarea cercetării clinice.

Eroarea de tip II reprezintă probabilitatea de a nu respinge ipoteza nulă atunci când aceasta este de fapt falsă (rezultat falsnegativ). Eroarea de tip II se numeşte |3 şi este de obicei setată de investigatori să fie între 0,05 şi 0,20. Eroarea de tip II este exprimată mai frecvent ca putere statistică, care reprezintă probabilitatea respingerii corecte a ipotezei nule şi este reprezentată matematic prin relaţia [1-|3]. Eroarea de tip II este, în general, asociată cu studiile clinice „subputernice", în care „nicio diferenţă" nu este susţinută între două condiţii ale unui studiu pe baza unui P > 0,05, chiar dacă studiul a avut putere insuficientă pentru ca anchetatorii să poată face o astfel de concluzie. Astfel de studii clinice slabe rămân, din păcate, comune în literatură şi prezintă o varietate de probleme în cercetarea clinică. Pacienţii din studiile cu putere redusă se confruntă cu riscurile de a participa la studiu, dar este posibil să nu contribuie la cunoştinţele şi îngrijirea generalizabile a viitorilor pacienţi. Studiile cu putere redusă au fost considerate neetice de mulţi anchetatori.52

Mărimea eşantionului şi puterea statistică sunt profund afectate de factori care pot fi estimaţi doar înainte de desfăşurarea studiului: mărimea efectului (cât de mai bună va fi intervenţia decât condiţiile de control în ceea ce priveşte primarul).

punctul final) şi rata evenimentelor (cât de frecvente vor fi evenimentele în grupul de control). În ceea ce priveşte dimensiunea efectului, investigatorii nu pot şti care este magnitudinea diferenţei reale, dacă este cazul, înainte de a efectua studiul şi, prin urmare, trebuie să selecteze dimensiunea efectului în care studiul ar trebui să poată dezvălui diferenţele. Determinarea mărimii efectului unui studiu este o sarcină descurajantă: ce reducere a unui efect este suficient de important pentru a fi detectat? Pentru mortalitate, răspunsul ar fi „o diferenţă cât mai mică posibil", dar pentru alte obiective, cum ar fi spitalizările sau scorurile simptomelor, decizia poate fi mult mai puţin clară. Dovezile din studiile similare anterioare tind să fie foarte limitate, cu incertitudine mare în estimările punctuale (în special în studiile pilot); studiile publicate sunt foarte selectate, iar anchetatorii pot fi ei înşişi prea optimişti. Deoarece dimensiunile extrem de mari ale efectului (50% sau mai mult) sunt extrem de puţin probabile pentru noile terapii pentru insuficienţa cardiacă, este necesară o estimare rezonabil de conservatoare a mărimii efectului în planificarea studiului pentru a evita un studiu cu putere redusă care lasă neabordată ipoteza de bază. De exemplu, studiul Defibrilators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) al terapiei cu ICD a înrolat 229 de pacienţi pe baza unui efect optimist anticipat al tratamentului de 50%.53 Rezultatele studiului au arătat o reducere cu 35% a evenimentelor cu terapia ICD, dar acest lucru nu a atins puterea statistică pentru că studiul nu a atins semnificaţie. acest grad de efect.

Pentru studiile tipice în care evenimentele clinice (cum ar fi decesul sau spitalizarea) servesc ca obiective, determinantul principal al puterii statistice nu este numărul total de subiecţi înrolaţi, ci numărul total de evenimente experimentate. Din acest motiv, estimarea atât a efectului anticipat al tratamentului, cât şi a ratelor evenimentelor în grupul de control este critică pentru planificarea studiilor clinice. Deoarece ratele evenimentelor de referinţă sunt de obicei mai mici în studiile clinice decât în eşantioanele comunitare, astfel de

estimări ale ratelor de evenimente sunt adesea derivate din studiile clinice anterioare în care a fost înrolată o populaţie similară. O abordare alternativă pentru a asigura o putere statistică dorită este de a predetermina numărul de evenimente necesare pentru a demonstra mărimea efectului şi de a înrola şi monitoriza pacienţii până când acest număr predeterminat de evenimente este atins; astfel, estimările ratei evenimentelor de control ar fi eliminate ca un determinant major al mărimii eşantionului (deşi ar fi un determinant major al cronologiei studiului). Alternativ, dimensiunea eşantionului ar putea fi reestimată pe parcursul studiului, atunci când sunt efectuate evaluări intermediare ale ratei evenimentelor (cu atribuirea tratamentului mascat) şi dimensiunea eşantionului de studiu ajustată în consecinţă.54 În cele din urmă, anchetatorii pot fi forţaţi să lucreze înapoi de la numărul de pacienţi disponibili, care poate fi constrâns de demografie, accesibilitate sau finanţe, până la efectul pe care studiul îl poate detecta.

Testele statistice utilizate pentru a determina dacă un grup este semnificativ diferit de altul sunt sensibile la variabilitatea în cadrul grupurilor. Cu cât variaţia în cadrul grupurilor este mai mică, cu atât grupurile pot fi mai mici pentru a detecta o diferenţă între ele. Această faţetă a analizei statistice are trei implicaţii principale. În primul rând, deoarece eroarea de măsurare contribuie la variabilitatea grupurilor, anchetatorii caută în mod constant instrumente mai precise pentru a capta în mod fiabil efectul complet al tratamentului. În al doilea rând, protocoalele de studiu sunt de obicei concepute pentru a înrola populaţii de pacienţi mai omogene pentru a limita o altă sursă de variaţie a probelor. În al treilea rând, o estimare a variabilităţii anticipate în grupuri trebuie să fie stabilită înainte de începerea studiului, pentru a determina dimensiunea eşantionului. Pentru multe obiective, gradul de incertitudine în estimarea grupului poate fi aproximat prin analiza studiilor anterioare cu insuficienţă cardiacă, dar pentru obiective noi sau instrumente nevalidate, variabilitatea trebuie, de asemenea, determinată de o presupunere informată.

Mulţi alţi factori sunt importanţi de luat în considerare odată ce cele 577 de intrări tocmai descrise sunt determinate. Mărimea efectului trebuie ajustată pentru posibilitatea de crossover în terapie, inclusiv pacienţii care întrerup tratamentul, trecând astfel njj de la terapia activă la o condiţie „de control" („abandon") şi pacienţii care trec de la grupul de control la terapia activă în timpul desfăşurării studiului („drop-ins"). Drop-in-urile CH 39 sunt deosebit de problematice dacă terapia testată (sau o terapie similară) devine clinic disponibilă în perioada de urmărire. În studiul COMPANION of Medical Therapy, Pacing, And Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) privind terapia de resincronizare cardiacă (CRT) și dispozitivele cu defibrilator CRT (CRT-D), mai mult de 20% dintre pacienţii desemnaţi să primească dispozitive de farmacoterapie au avut ICD sau dispozitive CRT-D pe parcursul monitorizării clinice implantate; acest lucru a complicat în mod substanţial interpretarea rezultatelor finale ale studiului.55 În general, atât drop-in-ul, cât şi abandon-out tind să scadă puterea statistică a unui studiu, iar această dezvoltare trebuie ajustată în mod corespunzător în planificarea studiilor clinice (în special studiile cu perioade foarte lungi de urmărire sau în care problemele de conformitate pot fi anticipate în mod rezonabil). De exemplu, în studiul HF-ACTION privind antrenamentul cu exerciţii cronice în insuficienţa cardiacă, estimările dimensiunii eşantionului au inclus ajustarea

pentru numărul anticipat de abandonuri (uzură rezultată din neaderarea la antrenamentul fizic) şi drop-in (pacienţii de control care efectuează un regim de antrenament cu exerciţii).22

Analiza şi raportarea datelor

Pentru a proteja integritatea procesului, un plan de analiză ar trebui să fie scris prospectiv; defineşte obiectivele primare şi secundare, procedurile statistice care vor fi utilizate pentru a le analiza şi nivelul de semnificaţie care trebuie testat. Un astfel de plan protejează împotriva tentaţiei de a schimba modul în care datele sunt analizate odată ce rezultatele sunt cunoscute şi îmbunătăţeşte foarte mult validitatea constatărilor. Mai multe concepte importante în interpretarea datelor sunt discutate în următoarele secţiuni, inclusiv principiul intenţiei de tratare, interpretarea testării semnificaţiei şi analizele subgrup şi post-hoc.

Analiza intentiei de tratare

Analizele cu intenţie de tratare sunt contraintuitive. Într-o analiză după tratament primit (analiza ca tratament), efectul unei terapii este judecat numai la pacienţii care primesc efectiv terapia; într-o analiză intenţie de tratare, pacienţii sunt evaluaţi pe baza grupului căruia i-au fost repartizaţi aleatoriu, indiferent dacă au primit efectiv terapia. Deşi analizele aşa cum sunt tratate pot părea mai intuitive, ele au potenţialul de a introduce părtiniri semnificative. Pacienţii care nu aderă la o anumită terapie pot diferi semnificativ de cei care o fac şi au adesea rate de evenimente mai mari decât pacienţii aderenţi. În plus, complianţa poate să nu fie echilibrată între grupuri, în special pentru terapiile cu efecte secundare semnificative. Astfel, excluderea subiecţilor care nu continuă terapia atribuită din orice motiv tinde să influenţeze interpretarea către o concluzie de eficacitate mai mare a terapiei evaluate, deoarece sunt studiaţi doar pacienţii complianţi. O astfel de abordare poate confirma eficacitatea biologică, dar nu stabileşte eficacitatea în lumea reală; în practica clinică, performanţa generală a unei anumite terapii trebuie să ţină cont de pacienţii care nu pot sau nu vor adera.56 Analiza intenţie de tratare oferă o estimare a efectului tratamentului care tinde să fie mai conservatoare şi rămâne „standardul de aur” pentru interpretarea RCT. În studiile cu rate ridicate de neconformitate, analizele aşa cum sunt tratate pot fi efectuate ca analiză secundară pentru a investiga eficacitatea biologică, dar astfel de analize ar trebui văzute ca suplimentare la analiza intenţiei de tratare.

Interpretarea punctelor finale

Analiza statistică a obiectivelor primare şi secundare ar trebui să fie descrisă în detaliu în planul de analiză, iar aceste analize ar trebui efectuate în conformitate cu protocolul asupra datelor curăţate într-o manieră neoarbă. Interpretarea rezultatelor este adesea un proces complicat; puterea studiului trebuie evaluată mai întâi, iar rezultatele trebuie interpretate în acest context. Interpretarea rezultatelor studiului ar trebui să includă o analiză a estimării punctuale a mărimii efectului, a intervalelor de încredere în jurul estimării punctuale respective şi a gradului de certitudine statistică (aşa cum se reflectă în

probabilitatea [valoarea P]) acelui rezultat. Adesea, rezultatele studiilor clinice sunt interpretate inadecvat în raport cu o singură valoare (valoarea P), iar studiile sunt dihotomizate ca „negative" sau „pozitive" pe baza valorii P. Datele trebuie interpretate în contextul puterii generale a studiului, precum și în comparație cu alte studii în populații similare. De exemplu, în studiul DEFINITE53, terapia ICD a fost asociată cu o reducere cu 35% a mortalității (raport de risc = 0,65; interval de încredere 95%, 0,40 la 1,06; P = 0,08), care nu a îndeplinit criteriile prespecificate pentru semnificația statistică (P = 0,05). Din punct de vedere tehnic, acesta a fost un studiu „negativ", deoarece nu a îndeplinit criteriile prespecificate pentru a stabili eficacitatea. Cu toate acestea, o interpretare mai nuanțată ar fi aceea că rezultatele sugerează posibilitatea unei reduceri cu 35% a mortalității cu terapia ICD (pe baza estimării punctuale), dar studiul nu a fost suficient de puternic pentru a demonstra în mod concludent acest efect cu o probabilitate de 95% (a fost „dovedit" cu o probabilitate de 92%). În contextul altor studii în care terapia ICD s-a dovedit eficientă pentru prevenția primară la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, DEFINITE poate fi văzut ca un studiu extrem de susținător, dar în cele din urmă cu putere redusă, mai degrabă decât unul pur și simplu „negativ".

Pentru studiile care sunt utilizate pentru a demonstra în mod concludent eficacitatea și pentru a sprijini aprobarea de reglementare, accentul se pune de obicei doar pe obiectivul principal prespecificat; dacă obiectivul principal nu este îndeplinit la nivelul prespecificat, rezultatele studiului nu pot susține afirmarea eficacității. Această disciplină în interpretarea punctului final are multe avantaje: interpretează studiul în modul în care anchetatorii au considerat că este optim, este principiul în jurul căruia a fost conceput studiul și este independentă de orice părtinire post-hoc determinată de date, protejând astfel eroarea de tip I a studiului. De exemplu, în studiul CAPRICORN50, obiectivul principal a fost inițial mortalitatea de toate cauzele (a = 0,05). În timpul studiului, comitetul de monitorizare a datelor și siguranței (DSMC) a observat o rată globală scăzută a mortalității într-o analiză mascată timpurie și a considerat că puterea ar fi putut fi insuficientă pentru a detecta o diferență cu criteriul final al mortalității. Comitetul director a decis apoi să adopte două obiective coprimare. Ambele — morbiditatea și mortalitatea combinate (P = .30) și mortalitatea de orice cauză (P = .03) — au fost „negative" conform definițiilor revizuite și a unei alocări, și astfel CAPRICORN, un studiu în care mortalitatea a fost redusă cu 23%, a fost din punct de vedere tehnic un studiu negativ. Cu toate acestea, provocarea pentru clinicieni și agențiile de reglementare este de a interpreta acest studiu pentru aplicare în practica clinică. În ciuda unor dezbateri, carvedilolul a avut efecte benefice la pacienții cu insuficiență cardiacă din clasele II până la IV NYHA (Programul Carvedilol din SUA și COPERNICUS) și p-blocantele au avut un beneficiu recunoscut în alte situații postmiocardice; astfel, reducerea mortalității de orice cauză a fost considerată a fi suficientă pentru a justifica aprobarea de către FDA a carvedilolului pentru insuficiența cardiacă.

Analiza de subgrup și alte teste post-hoc

Subgrupurile pot fi definite în mai multe moduri, variind de la analize specifice protocolului până la analize pur post-hoc. Subgrupurile specificate de protocol sunt cele mai puțin

susceptibile la părtinire, dar trebuie interpretate cu prudenţă din cauza puterii lor statistice scăzute şi a şansei crescute de eroare de tip I (rezultate falspozitive) inerente în comparaţii multiple. Studiul MERIT-HF20 a definit prospectiv analizele subgrupurilor care urmează să fie efectuate în planul de analiză a datelor, inclusiv prespecificarea subgrupurilor, afirmând că acestea urmau să fie efectuate numai din motive de siguranţă, specificând obiectivele care urmau să fie studiate şi impunând ca fiecare să aibă cel puţin 180 de evenimente. Aceste analize de subgrup au demonstrat siguranţa largă şi consecventă a metoprololului în toate subgrupurile prespecificate. Alte analize de subgrup pot să nu fie prespecificate, dar pot fi foarte relevante pentru proprietăţile biologice ale bolii sau ale tratamentului. Studiul OPTIME-CHF57 al medicamentului inotrop milrinona, despre care se ştie că creşte necesarul miocardic de oxigen, a arătat că medicamentul a fost deosebit de dăunător la pacienţii cu cauze ischemice de insuficienţă cardiacă, în comparaţie cu pacienţii cu cauze neischemice. Deşi astfel de analize trebuie interpretate cu prudenţă, validitatea lor este susţinută de un grad ridicat de plauzibilitate biologică. În evaluarea validităţii analizelor de astfel de subgrupuri, cercetătorii ar trebui să evalueze interacţiunea statistică dintre tratament şi subgrup (de exemplu, subiecţi cu cauze ischemice vs. nonischemice) în populaţia totală, iar analiza ar trebui să continue numai dacă există dovezi ale unui răspuns diferenţial semnificativ statistic între subgrupuri (aşa cum se reflectă în valoarea P pentru termenul de interacţiune). Au fost propuse şi alte metode statistice alternative şi mai robuste pentru îmbunătăţirea validităţii statistice a analizelor de subgrup.58 Din păcate, multe analize de subgrup sunt teste post-hoc bazate pe date, care sunt extraordinar de părtinitoare şi susceptibile la erori substanţiale de tip I. Aceste analize sunt adesea efectuate după ce datele au fost examinate pentru tendinţe „interesante", iar aceste tendinţe sunt apoi selectate pentru testarea „statistică". O astfel de analiză de subgrup bazată pe date şi alte analize post-hoc ar trebui limitate pe cât posibil şi, atunci când sunt efectuate, interpretate cu cea mai mare precauţie.

## Probleme de publicare

Studiile clinice în insuficienţa cardiacă implică adesea mii de pacienţi şi sute de anchetatori şi personal de studiu. Rezultatele acestor studii au un efect important asupra îngrijirii şi gestionării pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi, prin urmare, există un mandat etic ca aceste rezultate să fie publicate complet şi în timp util. Din păcate, o serie de studii majore asupra insuficienţei cardiace care nu şi-au îndeplinit obiectivul primar într-o oarecare măsură, fie nu au fost niciodată publicate, fie au fost prezentate doar ca lucrări scurte, fără detalii justificative.59 O parte din această părtinire de publicare este inerentă tuturor rapoartelor negative (este mult mai dificil să publice o constatare negativă decât una pozitivă), dar multe studii nu ajung nici măcar la stadiul de revizuire a manuscrisului. Cu toate acestea, onestitatea intelectuală şi responsabilitatea faţă de pacienţii participanţi necesită ca constatările negative să fie prezentate clar şi obiectiv. Pentru a facilita transparenţa şi pentru a creşte publicarea rezultatelor negative ale studiilor, Legea privind modernizarea alimentelor şi medicamentelor (aprobată în 1997) impune ca toate studiile clinice de „tratamente experimentale pentru boli grave sau care pun viaţa în pericol" să fie înregistrate într-un registru public adecvat (cum ar fi http://www.clinicaltrials.gov).

Publicarea RCT-urilor ar trebui să includă descrieri detaliate ale populaţiei de pacienţi, intervenţia studiului, procedurile de control şi orb, urmărire, obiectivele studiului şi calcule ale mărimii şi puterii eşantionului. Au fost create criterii standardizate pentru raportarea RCT pentru a îmbunătăţi coerenţa raportării rezultatelor RCT. Diagramele de flux care arată numărul de pacienţi examinaţi, înrolaţi, repartizaţi aleatoriu şi analizaţi într-o manieră standardizată (Figura 39-2) sunt utile.60

**n 5'**

**FIGURA 39-2 Exemplu de diagramă de flux pentru raportarea rezultatelor controlului randomizat- —Am condus studii în conformitate cu declaraţia Standardelor consolidate de raportare a studiilor (CONSORT) 0. (Adaptat de la Moher D, Schulz Ş KF, Altman D, pentru Grupul CONSORT. <»' et al. Declaraţia CONSORT: recomandări revizuite pentru îmbunătăţirea calităţii rapoartelor din studiile randomizate cu grupuri paralele. JAMA 2001;285:1987-1991.) Copyright © 3**

(2011) Asociaţia Medicală Americană. Toate drepturile J1 rezervate.

## ASPECTE OPERAŢIONALE ALE ÎNCERCĂRILOR CONTROLATE ALEATORIZATE

Un mare RCT multicentric este un efort monumental, al cărui succes necesită eforturile combinate ale anchetatorilor, coordonatorilor de studii, liderilor de proiect, statisticienilor, managerilor de date, monitorilor de studii, sponsorilor de studiu şi (cel mai important) subiecţilor de cercetare. Structura organizatorică a unui studiu clinic serveşte la „operaţionalizarea" principiilor ştiinţifice subliniate în secţiunea anterioară şi este un aspect critic al unui studiu clinic de succes. Pe măsură ce studiile clinice au crescut în dimensiune şi complexitate şi pe măsură ce cerinţele de reglementare au devenit mai complexe, structura operaţională necesară pentru a efectua studii clinice mari s-a extins, de asemenea. Deşi structura organizaţională pentru un studiu clinic trebuie adaptată la nevoile specifice ale studiului respectiv, multe componente operaţionale generale sunt relevante pentru aproape toate studiile mari: prezenţa unui sponsor, a unui centru de coordonare, a unui organism de conducere şi a unui DSMC. Figura 39-3 este o reprezentare generalizată a componentelor operaţionale ale unui RCT tipic mare în insuficienţa cardiacă, care sunt discutate în detaliu în secţiunile următoare.

### Studiază Leadership

Studiile clinice multicentre sunt de obicei conduse de un comitet director de anchetatori care oferă îndrumări cu privire la aspectele ştiinţifice şi operaţionale ale studiului. Pentru

studiile mari sau complicate, conducerea studiului poate fi împărţită între un comitet executiv mai mic (însarcinat cu luarea deciziilor operaţionale de zi cu zi) care se întruneşte frecvent (adesea săptămânal sau bisăptămânal) şi un comitet director mai mare (însarcinat cu luarea deciziilor mai mari cu privire la desfăşurarea procesului general) care se întruneşte mai rar (de exemplu, trimestrial). În mod ideal, comitetele de studiu asigură validitatea ştiinţifică a studiului. Comitetele de studiu sunt de obicei implicate în toate fazele derulării studiului, de la elaborarea protocolului până la luarea deciziilor pe parcursul studiului pentru a păstra integritatea studiului şi siguranţa pacientului şi până la analizarea şi prezentarea rezultatelor studiului. The

**FIGURA 39-3 Schema organizatorică generalizată a unui studiu clinic. CEC, comitet de evenimente clinice; DSMC, comitetul de monitorizare a datelor şi siguranţei; IRB, comisia de revizuire instituţională.**

independenţa comitetelor de studiu este esenţială, iar conflictele de interese ar trebui reduse la minimum.

Sponsor de studiu

Sponsorul studiului este entitatea care finanţează studiul clinic; poate fi guvernamental, o fundaţie, o entitate comercială sau o combinaţie a celor trei. Responsabilităţile sponsorului sunt clar delimitate pentru studiile care implică medicamente şi dispozitive experimentale de către Food and Drug Administration. Sponsorul unei aplicaţii Investigational New Drug (IND).

este responsabil pentru „selectarea anchetatorilor calificaţi, oferindu-le informaţiile de care au nevoie pentru a desfăşura o investigaţie în mod corespunzător, asigurarea monitorizării adecvate a investigaţiei (investigaţiilor), asigurarea faptului că investigaţia (investigaţiile) se desfăşoară în conformitate cu planul şi protocoalele generale de investigaţie conţinute în IND, menţinerea unui IND eficient în ceea ce priveşte investigaţiile şi se asigură că FDA şi toţi investigatorii implicaţi sunt prompti cu privire la efectele negative ale noilor participanţi sau a noilor riscuri. droguri". Aceste responsabilităţi importante necesită domenii multiple de expertiză şi un rol intim în activităţile zilnice ale procesului. Pentru mulţi sponsori, această implicare intimă poate da aspectul unui conflict de interese pentru sponsor, iar unii sponsori nu au timp, expertiză sau personal pentru a îndeplini astfel de funcţii. Prin urmare, pentru studiile clinice mari, sponsorii studiului angajează de obicei o altă entitate care să servească drept centru coordonator şi, prin urmare, să ofere unele sau toate aceste funcţii.

Centrul de coordonare

Centrul de coordonare, care poate fi o organizaţie academică sau comercială, este crucial în aspectele operaţionale ale studiului clinic. După cum sugerează şi numele, centrul de coordonare serveşte ca centru operaţional al activităţilor legate de studiul clinic, inclusiv selecţia, formarea şi monitorizarea site-urilor; colectarea şi monitorizarea evenimentelor adverse; randomizarea subiecţilor de studiu; furnizarea medicamentului de cercetare; şi colectarea, curăţarea, analizarea şi rezumarea datelor studiului. Personalul Centrului de Coordonare include de obicei lideri de proiect, asociaţi de cercetare clinică, manageri de date, monitoare medicale, personal de reglementare şi biostatisticieni. Datorită rolului său central în studiul clinic, centrul coordonator trebuie să menţină cea mai mare integritate şi să prevină conflictele de interese. În studiile foarte mari, rolurile centrului de coordonare clinică şi ale centrului de coordonare a datelor pot fi împărţite între diferite entităţi sau centrele regionale de coordonare pot servi la coordonarea activităţilor în regiuni sau ţări individuale într-un model „hub and spoke".

Comitetul de monitorizare a datelor şi siguranţei

DSMC este o componentă esenţială a oricărui RCT mare al unui nou tratament. Aceste comitete cuprind indivizi care sunt independenţi de anchetatori şi de sponsor - şi având în vedere puterea DSMC-urilor în studiile clinice, lipsa completă a oricărui conflict de interese real sau aparent este critică. Calitatea de membru DSMC include de obicei persoane cu experienţă în biostatistică, metodologia studiilor clinice şi domeniul investigat (de exemplu, insuficienţa cardiacă). DSMC-urile au, de obicei, charte care delimitează foarte specific relaţia lor cu sponsorul, procedurile lor de operare, programele lor de întâlnire şi fie principiile directoare pentru îndatoririle lor, fie declaraţii explicite ale sarcinilor şi procedurilor pe care le vor folosi pentru a le îndeplini. Întâlnirile DSMC sunt programate la intervale regulate fie cronologic, fie pe baza numărului de evenimente sau înscrieri. Aceste întâlniri au adesea o sesiune deschisă, în care investigatorul principal, comitetul de conducere sau sponsorul pot adresa orice întrebări pe care le-ar putea avea membrii DSMC, dar datele sunt revizuite în sesiuni închise cu prezenţi numai membrii DSMC. După cum sa discutat în secţiunea următoare, DSMC este adesea responsabil pentru dezvoltarea, implementarea şi interpretarea „regulilor de oprire" statistice pentru studiu, care pot încheia un proces înainte de finalizare din cauza prejudiciului nejustificat, eficacităţii sau inutilităţii. DSMC-urile pot fi, de asemenea, responsabile pentru revizuirea datelor nemascate şi pentru a face recomandări privind modificarea dimensiunii eşantionului din studiu sau modificarea criteriilor de intrare pentru probleme de siguranţă. Cu excepţia cazului în care pot fi prezentate motive extraordinare, un DSMC este o necesitate etică pentru orice RCT semnificativ al unei noi terapii. În studiile de fază foarte incipientă sau studiile de confirmare ale terapiilor aprobate, pot fi utilizate metode alternative, spre deosebire de un DSMC formal, dar atenţia continuă acordată siguranţei pacientului este critică în toate studiile clinice.61

Responsabilităţi DSMC: analize administrative şi analize de siguranţă

Analizele administrative sunt evaluările datelor de către DSMC care au legătură cu integritatea şi desfăşurarea procesului. DSMC poate avea responsabilitatea de a efectua

analize pentru a evalua validitatea ipotezelor de proiectare sau de a face recomandări cu privire la recrutare şi, prin urmare, de a face eventual modificări în criteriile de intrare. DSMC poate analiza datele de bază şi poate verifica eventualele dezechilibre ale randomizării în variabilele importante care pot sugera probleme cu schema de randomizare. Un rol important al analizelor administrative şi al DSMC este în evaluarea ratei evenimentelor, având în vedere dimensiunea eşantionului planificată şi puterea statistică. În cazul în care membrii DSMC consideră că dimensiunea eşantionului planificată iniţial ar fi inadecvată pentru a aborda ipoteza, ei pot face recomandări conducerii studiului şi sponsorului să înscrie mai mulţi pacienţi, să prelungească perioada de urmărire sau ambele.

DSMC are responsabilitatea etică principală pentru siguranţa pacienţilor şi, în consecinţă, are acces la date nemascate despre toate evenimentele adverse. Dacă există dovezi ale unei rate crescute de evenimente adverse în rândul beneficiarilor de tratament, ar putea fi efectuată o analiză suplimentară pentru a determina corelaţii sau predictori ai rezultatului nefavorabil şi pot fi făcute recomandări pentru modificarea criteriilor de intrare sau a procedurilor de studiu. Aceste forme de analize de siguranţă pot fi efectuate cu un impact minim asupra puterii generale a studiului, dar testarea repetată a obiectivului principal de eficacitate poate avea implicaţii semnificative, aşa cum se discută în secţiunea următoare.

Una dintre cele mai importante activităţi potenţiale ale DSMC este de a face recomandări pentru a studia conducerea cu privire la întreruperea prematură a unui studiu clinic. Studiile pot fi oprite devreme din cauza dovezilor de rău, a eficacităţii stabilite în mod concludent sau a inutilităţii. Dovezile definitive că noua terapie testată este nesigură este un motiv evident pentru oprirea prematură a unui studiu. În schimb, dacă există dovezi clare ale unui efect benefic al tratamentului, este în interesul populaţiei generale ca terapia să fie disponibilă tuturor pacienţilor calificaţi. În cele din urmă, dacă un studiu are şanse minime de a produce vreun rezultat semnificativ, este important să puteţi informa subiecţii despre această inutilitate şi să opriţi studiul. Recomandările DSMC sunt deci decizii complexe care integrează o multitudine de intrări; în consecinţă, regulile stricte de oprire nu sunt practice. Cu toate acestea, procedurile statistice predefinite pentru evaluarea tendinţelor negative şi pozitive, precum şi inutilitatea în continuarea unui proces, sunt esenţiale pentru a oferi baza acestor decizii. Testele statistice utilizate în analizele intermediare au o serie de provocări: în primul rând, trebuie să abordeze problema costului statistic al testărilor repetate. În al doilea rând, ele trebuie să fie concepute pentru a aborda întrebarea specifică; testele care pot fi aplicabile deciziei de a opri un studiu pot să nu fie cele mai adecvate pentru a evalua inutilitatea continuării unui studiu. În al treilea rând, trebuie să existe o metodă de extrapolare dintr-un set de date incomplet.

Testarea repetată a unei ipoteze creşte probabilitatea unui rezultat fals-pozitiv.62 Acest principiu fundamental al statisticii are ramificaţii importante pentru analizele intermediare în studii. De exemplu, dacă sunt efectuate cinci analize intermediare cu a = 0,05, atunci eroarea fals pozitivă este de aproape 15% sau de trei ori mai mare decât eroarea standard acceptabilă. Astfel, pentru a ţine seama de aceste teste repetate ale ipotezei studiului, au fost

dezvoltate mai multe metode. Procedura generală în aceste analize intermediare este de a crea, fie în mod arbitrar, fie prin modelare statistică, o graniță critică față de care să se compare valoarea statistică de test a studiului la analiza intermediară (Z). Dacă Zj al studiului a depășit granița, atunci ipoteza nulă poate fi respinsă (Figura 39-4).63 Cel mai frecvent utilizat

Au fost utilizate o serie de proceduri secvenţiale de grup, variind de la selecţia ad-hoc a unei valori critice ridicate selectate arbitrar, astfel încât atunci când se fac ajustări finale pentru teste repetate, nivelul final a este protejat (metoda Haybittle-Peto64), până la metode mai precise de garantare a unei erori precise de tip I (vezi Figura 39-4). Metoda secvenţială de grup O'Brien-Fleming are o probabilitate foarte scăzută de a accepta ipoteza nulă la începutul procesului, dar a la punctul de testare intermediar (a,) creşte odată cu analizele ulterioare pentru a fi aproape egal cu a global la ultima analiză. 0,00001, iar a5 este 0,046. Această metodă are avantajul de a proteja împotriva întreruperii premature a studiului la analizele intermediare timpurii, pentru care există relativ puţine evenimente, şi totuşi permite posibilitatea de terminare pentru rezultate hotărât negative. Au fost dezvoltate şi alte abordări pentru a permite o mai mare flexibilitate în momentul şi frecvenţa analizelor intermediare şi pentru a limita în continuare eroarea generală de tip I.67

Analiza puterii condiționate sau reducerea stocastică este o încercare de a prezice probabilitatea ca ipoteza nulă să fie în cele din urmă respinsă dacă este atinsă dimensiunea dorită a eșantionului, conform datelor acumulate până la acel moment.68 Dacă probabilitatea ca procesul să fie pozitiv sau negativ este foarte scăzută, se poate lua decizia de a opri studiul înainte de finalizare. În practică, totuși, astfel de reguli de oprire a inutilității se aplică cel mai frecvent capacității studiului de a demonstra un beneficiu semnificativ.

Aceste abordări folosesc adesea limite de oprire simetrice (adică aceleaşi limite sunt aplicate atât pentru un rezultat negativ, cât şi pentru un rezultat pozitiv), dar deciziile clinice pot fi asimetrice. Mulți investigatori și membri DSMC sunt dispuși să înscrie mai mulți pacienți pentru a stabili în mod clar eficacitatea unei noi terapii (o limită superioară relativ ridicată), dar sunt mai puțin confortabili, permițând continuarea unui studiu dacă există o sugestie puternică de vătămare (un prag mai scăzut pentru întrerupere). Limitele de oprire asimetrice sunt o încercare de a ţine cont de nivelul de îngrijorare al investigatorilor cu privire la siguranţa noii terapii.69 De exemplu, în studiul MERIT-HF al metoprololului XL – care a fost efectuat într-un moment în care existau îngrijorări semnificative cu privire la siguranţa administrării de p-blocante la pacienţii cu insuficienţă cardiacă – cercetătorii au folosit procedurile asimetrice de la început70.

Metodele statistice tocmai descrise oferă o bază pe care un DSMC își poate construi decizia dacă să recomande continuarea sau încetarea unui studiu, dar ele reprezintă doar o contribuţie la o structură foarte complicată. Alte elemente importante de luat în considerare includ evaluarea comparabilității grupurilor pentru variabilele de referință; asigurarea faptului că evaluarea obiectivului a fost imparțială; verificarea aderenței pacientului; căutarea coerenței interne prin căutarea concordanței cu alte rezultate și între subgrupuri;

verificarea consistenţei externe în comparaţie cu mecanismele de acţiune cunoscute şi rezultatele altor studii sau agenţi similari din aceeaşi clasă; asigurarea faptului că durata urmăririi a fost adecvată pentru luarea unei decizii; şi luând în considerare potenţialul efect public al încetării sau continuării procesului. Odată ce toţi aceşti factori sunt integraţi, DSMC încearcă să ia o decizie pe baza protejării siguranţei pacientului şi a respectării integrităţii ştiinţifice a studiului clinic.

Obiectiv sau Comitetul pentru evenimente clinice

Comitetul final, sau comitetul pentru evenimente clinice, este menit să abordeze variabilitatea considerabilă care există între medicii curători, spitale, regiuni, ţări şi continente în ceea ce priveşte practica clinică şi definiţiile evenimentelor. Avantajul major al unui comitet de evenimente clinice este

FIGURA 39-4 Limite de oprire asimetrice (simboluri solide) pentru statistica normală standardizată cu cinci analize intermediare în care s-au folosit două metode secvenţiale de grup [O'Brien-Fleming (pătrate violet solide) şi Hay-bittle-Peto (triunghiuri portocalii solide)]. A cincea analiză este analiza finală a studiului, iar în acest exemplu, limita pentru respingerea ipotezei nule (Ho) pentru beneficiu (o valoare Zi pozitivă) este mai strictă decât limita pentru demonstrarea prejudiciului. Liniile întrerupte A, B şi C (simboluri deschise) reprezintă încercări ipotetice. În studiul A (cercuri deschise, linie albastră), sugestia timpurie a beneficiului dispare rapid, astfel încât la a treia sau a patra analiză intermediară, un comitet de monitorizare a datelor şi a siguranţei (DSMC) ar putea lua în considerare încheierea timpurie a studiului pentru a evita daune. În încercarea B (romane deschise, linie roşie), rezultatul se apropie şi de o limită la a treia analiză intermediară, dar de data aceasta pentru beneficiu. Studiul poate fi continuat după a treia analiză, dar este întrerupt pentru beneficii după a patra analiză. Rezultatele studiului C (pătrate deschise, linie verde) rămân neutre pe parcursul întregului studiu; este posibil ca o analiză a puterii condiţionate să sugereze la a patra analiză intermediară că au existat puţine şanse ca procesul să producă un rezultat semnificativ şi că procesul ar putea fi oprit pentru inutilitate, în funcţie de definiţiile prespecificate. (Adaptat după Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials, ed 3, New York, 1998, Springer-Verlag. Cu permisiunea Springer Science+Business Media.)

că poate standardiza definiţiile şi interpretarea evenimentelor clinice, ceea ce creşte validitatea şi comparabilitatea rezultatelor studiului. Capacitatea de a valida obiectivele într-o manieră oarbă este foarte importantă în evaluarea obiectivelor care sunt dificil de adjudecat (de exemplu, modul de deces) sau obiective „mai blânde” (de exemplu, infarct miocardic sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă). De exemplu, obiectivul final al studiului OVERTURE28 a inclus doar spitalizările pentru insuficienţă cardiacă în care pacienţii au avut nevoie de medicamente intravenoase, ca mijloc de a impune o severitate mai mare a bolii pentru evenimentul de spitalizare specific bolii. Din nefericire pentru studiu, terapia diuretică orală agresivă este standardul de îngrijire în unele regiuni şi, în

consecinţă, unele internari pentru insuficienţă cardiacă nu au luat în considerare pentru obiectivul final. Deşi unii sponsori ai studiului preferă să nu fie adjudecat în orb de către un comitet de evenimente clinice din cauza cheltuielilor suplimentare implicate, există dovezi clare ale efectelor pozitive ale comitetelor de evenimente clinice asupra validităţii generale a studiului.71

Investigatorii site-ului

Investigatorii de şantier şi asistentele coordonatoare sunt persoanele care fac studiul să funcţioneze, prin înscrierea pacienţilor, îngrijirea şi urmărirea acestora, completarea formularelor de raport de caz şi observarea

**582 pentru efecte adverse importante sau alte efecte. Ca şi în cazul sponsorului unui studiu, anchetatorii de la faţa locului au, de asemenea, responsabilităţi specifice pe care le-am definit de FDA, care includ asigurarea faptului că o investigaţie este efectuată în conformitate cu declaraţia investigatorului semnată, planul de investigaţie şi reglementările aplicabile; protejarea drepturilor, siguranţei şi bunăstării subiecţilor aflaţi în grija investigatorului CH 39; controlul drogurilor aflate în anchetă; şi obţinerea consimţământului informat de la participanţii la studiu. Anchetatorii trebuie să aibă, de asemenea, un grad ridicat de integritate, mai ales în faţa stimulentelor financiare şi a presiunii continue din partea conducerii studiului, a centrului coordonator şi a sponsorului pentru a înscrie cât mai mulţi pacienţi cât mai repede posibil.**

Maximizarea înscrierii la studii este o provocare substanţială şi în continuă creştere. Pentru a obţine rezultate utile, un RCT mare în insuficienţa cardiacă trebuie să înscrie un număr mare de pacienţi care au o boală cronică şi adesea debilitantă într-un experiment uman care poate duce la inconveniente sau disconfort semnificative, fără nicio garanţie a beneficiului individual. Aproape invariabil, proiecţiile iniţiale cu privire la rata de înscriere sunt prea optimiste, în comparaţie cu momentul în care studiul este de fapt efectuat. Pentru ca studiul să se termine cu succes, eforturile anchetatorilor, ale coordonatorilor studiului şi ale altor personal clinic la locul de studiu trebuie să fie susţinute şi în curs de desfăşurare. Cerinţele de reglementare din ce în ce mai complexe şi rambursarea diminuată pentru cercetarea clinică au exacerbat dificultatea înrolarii pacienţilor în studiile privind insuficienţa cardiacă în Statele Unite şi Europa de Vest. Proporţia pacienţilor în studii internaţionale mari înrolaţi în alte părţi ale lumii, în special în Europa de Est, America de Sud, India şi China, a crescut în consecinţă dramatic. Deşi această globalizare crescândă a studiilor clinice sporeşte potenţial generalizarea rezultatelor, ea introduce, de asemenea, preocupări substanţiale. Pentru agenţiile de reglementare, cum ar fi FDA, există incertitudine în modul de interpretare a datelor din studiile clinice care au fost colectate în principal de la pacienţi cu medii genetice diferite, afecţiuni comorbide diferite, comportamente de sănătate diferite şi îngrijiri medicale diferite. În plus, considerente etice impun ca lumea în curs de dezvoltare să nu fie folosită pentru a oferi subiecţi de cercetare pentru a investiga terapii care sunt apoi comercializate în principal în Statele Unite la preţuri care le-ar face dificil de obţinut în

ţările în curs de dezvoltare. Această problemă a primit o atenţie substanţială atât în mass-media, cât şi în comunitatea ştiinţifică.72-73

Subiecte de studiu

Pacienţii care sunt de acord să participe la RCT sunt de acord să sufere posibile inconveniente, disconfort şi, adesea, riscuri prost definite în scopul obţinerii de cunoştinţe generalizabile. Motivaţiile pacienţilor de a participa la cercetarea clinică au fost studiate pe larg.74 Mulţi pacienţi care participă la studiile clinice fac acest lucru cu aşteptarea că participarea le va fi benefică, fie prin intervenţia la studiu în sine, fie prin atenţia medicală mai mare asociată cu participarea la studiu; alţii fac acest lucru în primul rând din cauza unui sentiment de altruism.75-70 Indiferent de motivaţia lor pentru participare, participanţii la studiile clinice ar trebui trataţi cu cel mai mare respect şi recunoştinţă. Dorinţa lor de a participa la experimentul uman al unui studiu clinic ajută la furnizarea de dovezi pentru avansarea cunoştinţelor ştiinţifice şi îmbunătăţirea practicii medicinei pentru toţi pacienţii.

ÎNCERCĂRI CONTROLATE ALEATORIZATE ÎN CONTEXTUL DEZVOLTĂRII MEDICAMENTELOR: STUDII DE TRANZIȚIE

Deşi multe dintre problemele discutate sunt generalizabile la toate tipurile de studii clinice, o mare parte din discuţia anterioară s-a concentrat pe RCT-uri mari, multicentrice, cu obiective clinice, care sunt tipurile de studii pivot care oferă dovezi în sprijinul aprobării de reglementare şi a utilizării clinice a medicamentelor. Cu toate acestea, este important că aceste încercări definitive reprezintă sfârşitul unui proces lung de dezvoltare. Programele de dezvoltare de noi terapii au fost în mod tradiţional împărţite în trei faze, fiecare cu obiective distincte şi probleme potenţiale în proiectarea studiului pentru fiecare. Scopul studiilor de fază I este de a evalua siguranţa unei noi terapii la om, cu obiectivele specifice de a caracteriza metabolismul, farmacocinetica, farmacodinamia, raportul doză-răspuns, tolerabilitatea şi posibilele efecte secundare limitând doza ale terapiei înainte de investigaţii suplimentare. Dimensiunea acestor studii variază foarte mult, dar în general variază de la 20 la 80 de pacienţi. În studiile de fază II, doza şi eficacitatea terapiei sunt evaluate pentru una sau mai multe indicaţii specifice la pacienţii care au condiţia de interes şi sunt determinate efectele secundare comune pe termen scurt şi riscurile asociate cu medicamentul. În termeni pragmatici, studiile de fază II sunt esenţiale în definirea dozei care trebuie utilizată în studiile mai mari de fază III şi pentru a confirma dovada conceptului terapiei testate, precum şi pentru a oferi informaţii cu privire la amploarea efectului care urmează să fie studiat. Din cauza timpului limitat şi a resurselor financiare disponibile în general în această fază a investigaţiei, aceste studii pot evalua un număr şi o gamă limitată de doze şi pot utiliza obiective surogat pentru rezultatele clinice. Studiile de fază III sunt studii mari concepute pentru a demonstra în mod convingător eficacitatea terapiei, pentru a oferi informaţii de siguranţă pentru o evaluare mai completă a raportului beneficiu-risc şi pentru a defini, în cele din urmă, modul în care ar trebui utilizată terapia. Aceste studii includ adesea de la câteva sute la mii de pacienţi.

Deşi aceste faze ale investigaţiei sunt utile pentru a discuta despre designul şi obiectivele studiului, unele puncte referitoare la această paradigmă trebuie reţinute. Aceste faze nu reprezintă un plan care să garanteze aprobarea reglementară a terapiei; mai degrabă, ele servesc drept ghid cu privire la tipurile de informaţii pe care agenţiile de reglementare le solicită pentru a evalua o nouă terapie. O terapie poate fi deja cunoscută ca fiind eficientă pentru o altă indicaţie, adesea asociată (de exemplu, hipertensiune arterială, infarct miocardic), iar în acest caz, evaluarea ei în insuficienţa cardiacă poate implica un singur studiu de fază III. În consecinţă, majoritatea producătorilor de produse farmaceutice şi de dispozitive intră în discuţii cu FDA şi alte agenţii de reglementare devreme în cursul dezvoltării şi din nou înainte de a efectua studii de fază III, atât pentru a se asigura că abordările lor sunt susceptibile de a fi acceptabile pentru aprobare, dacă sunt pozitive, cât şi pentru a minimiza riscul pentru subiecţii participanţi. Distincţia dintre studiile de fază II şi faza III a devenit progresiv neclară şi au fost dezvoltate noi modele de studii pentru a trece rapid de la studiile de fază II şi faza III şi totuşi să păstreze o mare parte din arhitectura studiului.

Etapele iniţiale în procesul de dezvoltare clinică sunt menite să ofere o punte între principiile ştiinţifice de bază care sugerau că astfel de terapii ar putea fi utile şi studiile definitive care conving investigatorii că terapia poate influenţa în mod benefic rezultatele la o populaţie de pacienţi. Această tranziţie „de la bancă la noptiere" este complicată de numeroşi factori, dar în cele din urmă necesită confirmarea faptului că terapia funcţionează la oameni în modul intenţionat (adică, dovada conceptului) şi determinarea dozelor adecvate pentru a permite testarea mai pe scară largă a ipotezelor (adică, selecţia dozei). Aceste studii au fost adesea considerate studii de fază II, dar în scopul acestei discuţii, ele sunt denumite studii de tranziţie, pentru a sublinia rolul lor în a servi ca o tranziţie de la descoperirea de bază la evaluarea pe scară largă a eficacităţii. Diverse abordări ale acestor paşi critici în evaluarea noilor terapii sunt rezumate în Tabelul 39-1.77

Selecţia pacienţilor pentru aceste studii de tranziţie este foarte influenţată de obiective, astfel încât să se optimizeze posibilitatea de a demonstra diferenţe semnificative între

terapia şi grupul de control (fie placebo, fie stare de control activ). Criteriile de includere şi excludere pentru aceste studii sunt de obicei mult mai restrictive decât în studiile ulterioare, mai mari. Selecţia se bazează pe prezenţa unui aspect deosebit de relevant al caracteristicilor fiziopatologice sau a mecanismului insuficienţei cardiace (de exemplu, concentraţii neurohormonale crescute), manifestare mai severă a unui anumit simptom sau probabilitate mai mare pentru o îmbunătăţire (de exemplu, toleranţă limitată la efort) sau risc mai mare pentru un anumit efect advers sau problemă legată de siguranţă (de exemplu, aritmii ventriculare). Multe protocoale se concentrează pe definirea pacientului „ideal" pentru terapie, sub presupunerea că, dacă terapia nu este eficientă la acest pacient ideal, nu ar fi eficientă sau sigură în alte populaţii de pacienţi. Avantajul acestor populaţii îmbogăţite este că ratele mai mari de evenimente pot depăşi dimensiunea relativ mică a eşantionului din aceste studii de tranziţie. Dezavantajul acestor grupuri definite restrâns este că deseori nu sunt reprezentative pentru populaţia mai largă în care va fi efectuat studiul următor şi,

prin urmare, au o valoare predictivă limitată pentru acel cadru. În plus, selectarea pacientului „ideal” necesită un grad de înțelegere a mecanismelor care stau la baza atât a medicamentului, cât și a caracteristicilor patofiziologice ale insuficienței cardiace, o înțelegere care poate fi indisponibilă. În ciuda acestor limitări, abordarea selecției pacienților îndreptată spre includerea unei populații îmbogățite este cea mai favorabilă pentru aceste studii de tranziție.

Selectarea intervalului de doză și a obiectivelor în studiile de tranziție

Un obiectiv cheie al studiilor de tranziție a noilor terapii este de a identifica doza cea mai potrivită pentru a fi utilizată în studii mai mari. Selectarea intervalului adecvat de doză este limitată de două limite. Limita superioară este de obicei definită de profilul de siguranță al medicamentului (doza maxim tolerată), iar limita inferioară este de obicei definită de eficacitate (doza minim eficientă). O abordare comună, în special dacă se cunosc puține informații despre intervalul de doză, este un design de doză crescătoare. Alternativ, poate fi invocat un proiect paralel în care sunt studiate multe grupuri de doze pentru a determina doza optimă. Cu toate acestea, cu cât grupurile de dozare sunt mai numeroase, cu atât este mai dificil să se demonstreze diferențe semnificative de eficacitate sau siguranță, cu excepția cazului în care dimensiunea eșantionului este substanțială. Din multe motive, în primul rând economice, este rar ca cercetătorii studiului să investigheze o gamă cu adevărat largă de doze. Din cauza acestor provocări, abordările mai noi ale designului studiului (discutate în secțiunea următoare) au evoluat pentru a include o gamă largă de doze care se bazează pe extrapolările cele mai bine informate atât din datele animale, cât și din datele farmacologice umane (de preferință la pacienții cu insuficiență cardiacă), dar prevăd renunțarea la condițiile de dozare pe măsură ce studiul continuă.

Studiile de tranziție sunt de obicei mai mici decât studiile definitive de fază III și, ca atare, rareori au putere suficientă pentru a utiliza obiectivele clinice. Selectarea efectelor surogat adecvate, așa cum a fost definit anterior, este, prin urmare, un aspect cheie al proiectării studiilor tranziționale. Căutarea de obiective surogat utile în insuficiența cardiacă a fost plină de dificultăți și, în prezent, nu există obiective surogat universal acceptate pentru această afecțiune. În general, potențialele surogate utilizate în studiile tranziționale se pot concentra pe variabile fiziologice, compozite clinice sau siguranță, fiecare dintre acestea fiind discutată după cum urmează.

În multe studii de tranziție, variabile fiziologice, cum ar fi măsurători hemodinamice, fracție de ejecție sau niveluri ale unui biomarker (de exemplu, peptide natriuretice), sunt utilizate ca obiective. Astfel de obiective sunt teoretic atractive deoarece par să reflecte mecanismul de bază al efectului medicamentului; de exemplu, medicamentele inotrope funcționează prin creșterea debitului cardiac și, prin urmare, modificările hemodinamice par a fi un efect surogat adecvat. Totuși, această abordare presupune un nivel de înțelegere atât a mecanismului de acțiune a medicamentului, cât și a fiziologiei insuficienței cardiace; această înțelegere lipsește adesea. În plus, eficacitatea și siguranța medicamentelor pot implica mecanisme foarte diferite și, prin urmare, medicamentele care maximizează un efect fiziologic legat de eficacitate (de exemplu, debitul cardiac) pot avea o rată inacceptabilă de

efecte adverse (de exemplu, aritmii). Istoria dezvoltării medicamentelor în insuficienţa cardiacă conţine numeroase exemple de medicamente care au fost dezvoltate pe baza maximizării surogatelor fiziologice, dar care au eşuat în studii mai mari din cauza unor efecte adverse neprevăzute.

**584 de efecte. De exemplu, blocarea efectelor factorului de necroză tumorală a cu etanercept a avut o plauzibilitate biologică clară I şi s-a dovedit că creşte surogat fiziologic al fracţiei de ejecţie în studiile de tranziţie. a conceptului pe care l-au abordat aceste medicamente; mai degrabă, a fost atribuită unor efecte adverse potenţiale nerecunoscute. Obiectivele mecanice rămân atractive în măsura în care oferă o justificare pentru aplicarea terapiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Dacă mecanismele specifice sunt suficient de bine definite la om şi rezultatele sunt interpretate cu precauţie adecvată, studiile mecaniciste de tranziţie pot oferi totuşi o bază pe care să se selecteze un interval de doză pentru studiile ulterioare.**

O a doua categorie de obiective în studiile de tranziţie sunt măsurile de eficacitate clinică. În măsura în care astfel de măsuri reflectă adesea simptomele pacientului şi starea funcţională, acestea nu sunt adevărate obiective surogat, dar servesc adesea acestui scop în studiile de tranziţie. Atunci când sunt utilizate în studii de tranziţie, mai multe obiective clinice sunt adesea combinate într-un singur compozit pentru a clarifica efectul clinic general al unei anumite terapii. Astfel de obiective pot include măsuri ale evenimentelor clinice (în special agravarea insuficienţei cardiace, spitalizări şi deces), completate de evaluări ale toleranţei la efort, simptomelor sau calităţii vieţii. Avantajul acestor obiective este că sunt relevante clinic. Cu toate acestea, dimensiunea unor astfel de studii, durata scurtă de urmărire şi ratele relativ scăzute ale evenimentelor exclud de obicei selecţia uneia dintre aceste măsuri ca obiectiv principal pentru studiile tranziţionale şi rareori ating semnificaţia statistică. În absenţa acestei rigoare statistice, micile diferenţe dintre grupuri şi tendinţele nesemnificative ale acestor evaluări trebuie interpretate cu atenţie. Această interpretare subiectivă este adesea complicată de rezultate care demonstrează tendinţe contradictorii, ceea ce limitează şi mai mult utilitatea oricăror concluzii privind dozarea şi proiectarea studiilor ulterioare mai mari. În plus, aceste studii se bazează pe presupunerea că măsurile de eficacitate clinică sunt predictive pentru măsurile de rezultat clinic mai importante, cum ar fi morbiditatea şi mortalitatea. Din păcate, această presupunere a fost incorectă în numeroase cazuri. De exemplu, medicamentele inotrope, cum ar fi milrinona, par să îmbunătăţească simptomele, dar au un efect advers asupra ratei mortalităţii. În schimb, mulţi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi p-blocante nu au îmbunătăţit toleranţa la efort, dar au îmbunătăţit prognosticul. În cele din urmă, aceste tipuri de obiective nu oferă nicio informaţie cu privire la raportul final beneficiu-risc al terapiei, care este necesar pentru evaluarea cu adevărat a eficacităţii.

A treia categorie de efecte în studiile tranzitorii se concentrează pe probleme de siguranţă. În aceste studii, fie una sau mai multe dintre potenţialele probleme de siguranţă pertinente sunt selectate ca obiectiv, cu scopul de a determina doza cu cel mai bun profil pentru evenimentele adverse. Exemple de aceste obiective includ aritmii, hipotensiune arterială,

disfuncţie renală, anomalii electrolitice şi alte efecte secundare care limitează doza specifice terapiei. Această abordare este o încercare de a aborda în mod direct îngrijorarea ridicată de programele anterioare de dezvoltare a medicamentelor, în care eşecul de a recunoaşte efectele adverse grave a dus la expunerea a mii de pacienţi la un risc crescut şi la încetarea definitivă a programului de dezvoltare. Aceste studii pot fi capabile să ajute la selectarea dozelor, dacă există probleme marcate de siguranţă, iar anchetatorii şi sponsorul sunt dispuşi să accepte un grad semnificativ de incertitudine cu privire la aceste estimări de siguranţă. Din păcate, aceste studii cad, de asemenea, pradă limitărilor notate anterior: studiile sunt, în general, prea mici, cu durate scurte de urmărire pentru a oferi dovezi definitive fie despre siguranţă, fie despre rău. În plus, se presupune că doza eficientă din punct de vedere clinic este deja cunoscută şi nu se presupune nicio diferenţă importantă în eficacitate între dozele selectate pentru studiul de siguranţă. După cum sa discutat anterior, aceste studii de siguranţă, de asemenea, nu oferă informaţii despre echilibrul general al siguranţei şi eficacităţii terapiei. Indiferent de obiectivul selectat, totuşi, orice studiu de dimensiuni rezonabile ar trebui să aibă o monitorizare independentă, fără oarbă, pentru a proteja siguranţa subiecţilor, cum ar fi un DSMC independent.

## ABORDARI NOI PENTRU PROIECTAREA TESTURILOR CLINICE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

O problemă fundamentală pentru dezvoltarea medicamentelor în insuficienţa cardiacă este că, dintre medicamentele care au progresat cu succes prin studiile de fază II, puține s-au dovedit efectiv eficiente în studii mai mari şi mai definitive. Imperativul de a dezvolta strategii de dezvoltare mai noi, mai eficiente şi mai economice este clar, dar potențialele soluții sunt limitate de natura insuficienţei cardiace. Procesele fiziopatologice ale insuficienţei cardiace sunt multifactoriale şi foarte integrate, ceea ce duce atât la dificultăţi considerabile în prezicerea răspunsului la o terapie, cât şi la o probabilitate mare de efecte nedorite. Această variabilitate creşte dificultatea de a trage concluzii valide din studiile pilot mici. Mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă sunt în vârstă şi au alte afecţiuni comorbide; astfel, riscurile concurente care pot să nu existe pentru alte stări de boală sunt prezente în insuficienţa cardiacă. În plus, având în vedere eficacitatea dovedită a terapiilor disponibile în prezent, cum ar fi p-blocantele şi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, rata generală a evenimentelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este în scădere, ceea ce necesită un număr progresiv mai mare de subiecţi pentru a demonstra diferențe semnificative. Ca în orice ştiinţă experimentală în care sunt prezenţi factori dinamici multipli, studiile clinice se adaptează la aceste schimbări. Anterior, această adaptare a fost realizată într-o manieră mai puţin formală, ceea ce a subminat adesea capacitatea unui studiu de a furniza inferențe statistice valide. În ştiinţa clinică contemporană, există noi abordări pentru a modifica studiile, astfel încât acestea să poată răspunde la informaţii dinamice, care pot fi clasificate în linii mari drept modele adaptive.81

Designul adaptiv al unui studiu clinic este „un design care permite adaptări sau modificări ale unor aspecte ale studiului după iniţierea acestuia, fără a submina validitatea şi integritatea studiului.”82 Pot fi descrise trei tipuri generale de adaptare. În adaptarea

proiectată prospectiv, există un plan specificat de protocol pentru utilizarea tehnicilor de adaptare pentru a modifica studiul. Exemplele de adaptare prospectivă includ modele de studii secvențiale, analize intermediare pentru a aplica reguli de oprire predefinite pentru beneficii, vătămări sau inutilitate sau pentru reestimarea dimensiunii eșantionului. Aplicarea tehnicilor statistice contemporane, cum ar fi probabilităţile condiţionate, permite construirea prospectivă a graniţelor ca bază pentru regulile de oprire, care nu numai că protejează bunăstarea pacientului, ci şi scutesc sponsorul şi pacienţii de sarcini suplimentare atunci când un studiu este inutil. Adaptarea continuă sau ad-hoc include ajustarea criteriilor de includere şi excludere, a dozei sau a regimului de dozare şi a duratei de tratament sau de urmărire. Aceste modificări pot introduce părtinire, în măsura în care populaţia ţintă, intervenţia în sine sau ambele sunt modificate de aceste modificări. Deşi metodele statistice care să ţină seama de aceste modificări pot ajuta la păstrarea validităţii ştiinţifice, modificările substanţiale din mijlocul studiului introduc aproape întotdeauna complicaţii în analiza şi interpretarea rezultatelor studiului. Designul adaptiv retrospectiv este cel mai flexibil, dar şi cel mai vulnerabil la părtinire şi la subminarea validităţii unui studiu. Exemplele de adaptare retrospectivă (dar înainte de demascare) includ schimbarea obiectivelor primare sau a altor obiective şi schimbarea ipotezei de la superioritate la non-inferioritate sau invers.

Metodele adaptive au fost aplicate pe scară largă în studiul oncologiei, dar rareori în studiul insuficienţei cardiace. Din cauza eficienţei potenţiale a acestor metode, totuşi, ele vor fi, probabil, implementate în studiile de insuficienţă cardiacă mai frecvent în viitor. Unele exemple includ randomizarea adaptivă, ipotezele adaptative şi schimbarea tratamentului, precum şi unele modele specifice de studii adaptative. În randomizarea adaptivă, pot fi utilizate diverse metode pentru a ajusta probabilitatea ca un subiect să fie repartizat aleatoriu unei anumite afecţiuni a studiului în funcţie de unele caracteristici ale pacienţilor înrolaţi anterior. Această tehnică poate echilibra variaţia în cadrul populaţiei înscrise în ceea ce privește aspecte precum locul de investigare sau covariate, cum ar fi condițiile comorbide, vârsta şi sexul. Pentru studiile în care există preocupări etice cu privire la condiţiile de tratament, tehnicile de randomizare adaptivă pot aloca pacienţii la cele mai adecvate grupuri de tratament pe baza răspunsului pacienţilor anteriori.83 Aceste tehnici au implicaţii pentru testarea ulterioară a ipotezelor şi determinarea dimensiunii eşantionului, dar există metode de ajustare pentru aceste adaptări în randomizare. Ipotezele adaptative, în care ipoteza studiului este adaptată la tabloul clinic în evoluţie, includ încorporarea datelor din alte studii pentru a ghida studiul luat în considerare, pentru a include noi doze ale tratamentului studiat sau pentru a face modificări conform recomandărilor DSMC.84 În cele din urmă, tehnicile adaptative pentru evaluarea schimbării tratamentului se pot dovedi utile şi în studiile viitoare cu insuficienţă cardiacă. Această tehnică este deosebit de utilă în studiile de control activ cu grupuri paralele, în care pacienţii sunt repartizaţi aleatoriu fie la starea de control activ, fie la starea medicamentului de studiu şi li se permite să treacă de la un tratament la altul pentru lipsa de răspuns sau dovezi de progresie a bolii.85-80 Aplicaţiile potenţiale includ studiile AHF, în care acuitatea şi severitatea simptomelor împiedică un adevărat control fără terapie şi mulţi pacienţi pot schimba condiţiile.

Au fost, de asemenea, utilizate diverse abordări adaptative pentru proiectarea studiilor tranzitorii ale noilor terapii ale insuficienţei cardiace.87-88 Un proiect care primeşte o atenţie sporită este designul „drop-the-loser" sau select-drop, design pentru selecţia dozei sau studiile de fază III cu mai multe condiţii.89,90 Aceste modele au fost descrise iniţial în contextul studiilor de terapie a cancerului şi abordarea diferitelor doze de tratament şi abordarea diferitelor regimuri de abordare a problematicii diferitelor doze. agenţi.91-93 În acest design, pacienţii sunt repartizaţi aleatoriu la unul dintre câteva regimuri de tratament diferite sau la o condiţie de control placebo/terapie standard şi, adesea cu utilizarea unui obiectiv combinat, fiecare grup în care tratamentul eşuează în comparaţie cu grupul de control este renunţat secvenţial până când este selectat un regim. Acest efect poate încorpora atât măsuri de eficacitate, cât şi de siguranţă sau evenimente adverse ca reguli de oprire pentru grupuri. Mai multe metode de alocare adaptativă a pacienţilor în studiile de creştere a dozei pot fi, de asemenea, utilizate pentru a minimiza expunerea pacienţilor la efectele adverse, maximizând în acelaşi timp tratamentul cu doze potenţial eficiente. Două dintre aceste metode includ metoda de reevaluare continuă94 şi o abordare hibridă frecventist-bayesiană.95 Au fost dezvoltate metode statistice pentru aceste modele de grup secvenţial90, iar cercetarea statistică a încorporat analizele bayesiene şi teoria deciziei.97-99.

O limitare potenţială semnificativă a aplicării acestei abordări la studiile de stabilire a dozei este că informaţiile relevante despre agentul studiat pot fi indisponibile, în măsura în care fiecare grup este analizat independent şi astfel informaţiile despre modelul general de răspuns la doză se pot pierde. Unii cercetători au sugerat utilizarea unei combinaţii planificate prospectiv de grupuri active pentru comparaţii în studiile de tranziţie; alţii au căutat să utilizeze datele de la grupuri cu doze multiple prin dezvoltarea curbelor de răspuns la doză în ceea ce priveşte rezultatele de interes pentru a selecta dozele adecvate. Cu toate acestea, modelele select-drop 585 au avantajul de a compara multe doze prin utilizarea obiectivelor clinice cu potenţialul de a produce mai multe informaţii relevante din punct de vedere clinic, în timp ce înrolează mai puţini pacienţi. Aceste avantaje sunt cele mai evidente în studiile care sunt concepute pentru a combina studiile de faza II şi III. Un exemplu de

designul combinat de fază II/III este studiul cu glicoproteina trombocitară CH 39 IIb/IIIa în angina instabilă: suprimarea receptorilor cu ajutorul terapiei Integrilin (PURSUIT)100,101, în care o analiză intermediară prespecificată nu a evidenţiat nicio dovadă semnificativă a unui profil de siguranţă inacceptabil în starea de doză mare, astfel încât starea de doză scăzută a fost scăzută. Studiul PURSUIT a avut rezultate pozitive de eficacitate cu condiţia cu doze mari care a condus în cele din urmă la aprobarea FDA a medicamentului. Un exemplu mai recent include studiul randomizat controlat cu placebo al antagonistului selectiv al receptorilor de adenozină A1 KW-3902 pentru pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă acută şi supraîncărcare de volum pentru a evalua efectul tratamentului asupra congestiei şi funcţiei renale (PROTECT) programul de fază II/III, constând din două studii secvenţiale ale efectului liniei AHF la pacienţii cu rolofyl-line. Studiul pilot PROTECT34 a demonstrat

rezultate clinice îmbunătăţite şi a furnizat informaţii cruciale pentru selectarea dozelor şi a permis o tranziţie relativ simplă la studiul PROTECT de fază III.

Designul combinat al studiului de fază II/III are o serie de avantaje, inclusiv înscrierea continuă în ambele faze ale studiului, cu eficienţa potenţială a timpului în consecinţă şi capacitatea de a aplica datele de rezultat de la pacienţii care se aflau în etapa II a studiului la obiectivul primar de fază III. Cu toate acestea, în acest design combinat, poate fi dificil să se efectueze studiul cu mai mult de trei sau patru grupuri, ceea ce limitează capacitatea de a explora o gamă completă de răspuns la doză. În plus, există mai puţină flexibilitate în evaluarea obiectivelor secundare, criteriile de includere şi excludere trebuie să fie suficient de ample pentru un studiu de fază III la scară largă, iar procedurile utilizate pentru selectarea dozei adecvate pot complica evaluarea obiectivului primar. Dacă evaluările de siguranţă sunt utilizate pentru a ghida selecţia dozei, atunci este posibil ca doza cea mai eficientă să nu fie selectată, în timp ce dacă criteriile de selectare a dozei în etapa de tranziţie a studiului includ evaluări ale eficacităţii, atunci dimensiunea eşantionului întregului studiu trebuie să fie mărită sau trebuie făcută o ajustare la totalul o eroare sau ambele. Se speră că aceste abordări şi alte abordări mai noi pentru proiectarea studiilor clinice de tranziţie vor ajuta la abordarea provocărilor specifice în stabilirea dovezii de concept şi selectarea dozei pentru noi agenţi terapeutici în insuficienţa cardiacă.

La baza multor dintre aceste progrese în proiectarea adaptivă se află aplicarea analizei bayesiene.102 Abordările bayesiene diferă fundamental de metodele tradiţionale, frecventiste. În modelul frecventist, parametrii trebuie priviţi ca fix, astfel încât probabilităţile observaţiilor experimentale să poată fi calculate. Acest model explică de ce schimbarea designului studiului (sau a parametrilor unui studiu) ridică astfel de dificultăţi pentru analiza frecventistă. De îndată ce parametrii sunt modificaţi, baza pentru inferenţa statistică este subminată. Cu toate acestea, în abordarea bayesiană, toate componentele procesului, toată incertitudinea, sunt măsurate prin probabilităţi, calculate din factorii cunoscuţi din studiu. Astfel, există mai multă flexibilitate în aceste abordări pentru a se adapta la schimbările în designul studiilor clinice. Abordarea bayesiană încorporează actualizarea continuă a modelelor pe măsură ce informaţiile devin disponibile, dar poate necesita o putere semnificativă a computerului şi modele matematice complexe. Potenţialul complet al acestei abordări statistice nu a fost realizat într-un program de dezvoltare clinică până în prezent, dar există un entuziasm tot mai mare atât în comunitatea de cercetare103, cât şi în agenţiile de reglementare104,105 pentru acest model. Figura 39-5 oferă un exemplu despre modul în care un program poate fi proiectat pentru a încorpora unele dintre abordările noi tocmai descrise.100

Atribuiţi aleatoriu pacienţii la 1 din 5 condiţii

Răspunsuri observate şi prezise

Renunţarea la condiţii inferioare

şi oprirea precoce sau creşterea N

Rezultate frecventiste şi bayesiene pentru revizuirea FDA

Răspuns- randomizare adaptativă

**ttt * t * ft * ttt ***

valorile P şi

efect

**FIGURA 39-5 Exemplu de proiectare de încercare adaptivă care implică utilizarea statisticilor bayesiene. Studiul începe ca un studiu de dozare, în care patru niveluri de doză sunt comparate cu placebo; pacienţii sunt înrolaţi pe baza unei randomizări adaptative la răspuns cu o interacţiune iterativă între răspunsurile celor înrolaţi anterior şi repartizarea aleatorie a noilor pacienţi. Pe măsură ce pragurile de probabilitate sunt depăşite pentru selectarea grupurilor de diferiţi destinatari ai dozei, dozele inferioare sunt renunţate secvenţial, lăsând singura doză pentru studiul de fază III. Pacienţii continuă să fie înrolaţi sub acelaşi protocol, cu orice modificări sunt necesare, şi se efectuează o analiză intermediară pentru a evalua oprirea timpurie sau ajustarea dimensiunii eşantionului. După finalizarea studiului, pot fi efectuate analize frecventiste, dar evaluarea de către Agenţia Europeană pentru Evaluarea Produselor Medicamentale (EMEA) sau Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) se va baza pe o evaluare bayesiană a totalităţii pachetului clinic. PLA, placebo. (Adaptat de la Chow SC, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials—o review. OrphanetJ Rare Dis 2008;3:11. Permisiune acordată de la BioMed central.)**

ÎNCERCĂRI CONTROLATE ALEATORIZATE ÎN SETĂRI CLINICE SPECIFICE

Insuficienţă cardiacă acută decompensată

Deşi mulţi dintre factorii descrişi tocmai sunt aplicabili studiilor de AHF, studiile AHF au provocări specifice care devin abia pe deplin recunoscute şi care au făcut obiectul unor discuţii ample în conferinţe începând cu 2GG5.107'108.

Populaţia de pacienţi cu AHF este extraordinar de eterogenă, iar criteriile de intrare pentru un studiu trebuie definite de mecanismul de acţiune al medicamentului sau dispozitivului de studiu. În primul rând, populaţia de pacienţi trebuie să aibă de fapt ICA, spre deosebire de alte afecţiuni care pot imita ICA, cum ar fi exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice sau sindroamele coronariene acute. Deoarece insuficienţa cardiacă a fost în mod tradiţional un diagnostic clinic fără criterii de diagnostic obiective clare, înscrierea populaţiilor „pure" de AHF în studiile clinice a reprezentat o provocare majoră. Utilizarea biomarkerilor, cum ar fi peptidele natriuretice şi troponinele, pentru a identifica pacienţii cu AHF şi pentru a exclude pacienţii cu sindroame coronariene acute a reprezentat un progres major în studiile clinice cu AHF.34

O a doua problemă importantă în proiectarea studiului este ţintirea subgrupurilor adecvate în cadrul populaţiei eterogene AHF ca întreg. În mod ideal, studiile ar trebui să vizeze pacienţii cu cea mai mare probabilitate de a beneficia de o anumită intervenţie şi să-i excludă pe cei mai susceptibili de a fi afectaţi de aceasta. Funcţia renală şi tensiunea arterială sunt factori foarte importanţi de luat în considerare în selecţia pacienţilor pentru anumite studii clinice. Pacienţii cu tensiune arterială scăzută şi cei care prezintă hipotensiune arterială în timpul spitalizării au rezultate slabe,109 şi astfel intervenţiile cu proprietăţi vasodilatatoare ar trebui limitate la pacienţii cu tensiune arterială iniţială mai mare. Deşi cercetătorii din multe studii asupra medicamentelor vasodilatatoare ar dori să evite pacienţii cu disfuncţie renală, terapiile cu proprietăţi renoprotectoare presupuse ar trebui să vizeze pacienţii cu risc crescut de agravare a insuficienţei renale, de obicei pacienţii care au deja o funcţie renală iniţială slabă.

Procedurile de studiu în studiile clinice ale terapiilor AHF au, de asemenea, unele aspecte unice. În primul rând, din cauza naturii dinamice a unui curs clinic AHF, există mai multe momente distincte şi condiţii clinice corespunzătoare în care un pacient poate fi înrolat.108 În timpul fazei iniţiale sau de intervenţie timpurie, pacienţii sunt mai simptomatici şi au primit terapie cu potenţial confuzie mai puţin, ceea ce permite oportunitatea optimă de a demonstra un beneficiu simptomatic sau alt beneficiu clinic, dar există şi o incertitudine diagnostic mai mare. Apariţia testelor BNP a contribuit la limitarea considerabilă a acestei incertitudini, iar un accent pe implicarea timpurie a personalului departamentului de urgenţă a permis înscrierea timpurie în unele studii contemporane, cu rezultate încurajatoare.34 Unii agenţi pot fi mai adecvaţi pentru tratarea pacientului în faza spitalicească, în care obiectivele terapiei sunt de a promova în continuare simptomele AHF, în cazul în care alţi agenţi pot fi mai adecvaţi pentru tratarea pacientului în faza spitalicească. util în faza de predescărcare. Un studiu cu tolvaptan a inclus pacienţi din toate fazele spitalizării, valorificând disponibilitatea unei formulări orale.110-111 O a doua problemă este provocarea terapiei de fond în studiile AHF. Deoarece nicio terapie pentru AHF nu se bazează în prezent pe dovezi, terapia de fond poate varia foarte mult între pacienţi, complicând astfel interpretarea eficacităţii şi siguranţei noilor terapii. În cele din urmă, definirea perioadei adecvate de urmărire pentru terapiile administrate acut este, de asemenea, o provocare. Cele mai multe terapii AHF sunt administrate pe durate scurte, adesea 24 până la 72 de ore, şi astfel nu se cunoaşte cel mai bun interval de timp pentru a

evalua siguranţa. În majoritatea studiilor, cercetătorii examinează evenimentele de până la 180 de zile după randomizare, deşi atât investigatorii, cât şi autorităţile de reglementare recunosc că majoritatea terapiilor probabil nu ar continua să aibă efecte de siguranţă atât de la distanţă. Din fericire, majoritatea studiilor AHF nu trebuie să se confrunte cu dificultăţi de aderenţă.

Selectarea obiectivelor pentru studiile AHF rămâne o provocare majoră în proiectarea studiilor clinice şi a fost revizuită în detaliu.111a În mod tradiţional, multe programe de dezvoltare a medicamentelor au folosit demonstrarea beneficiului hemodinamic ca suport pentru eficacitatea terapiei; astfel de medicamente includ nesiritida,112 levosimendan,113 şi tezosentan.114 Cu toate acestea, există un scepticism de reglementare considerabil cu privire la capacitatea îmbunătăţirilor hemodinamicii de a se traduce în rezultate clinice îmbunătăţite, iar hemodinamica singură nu mai este considerată un obiectiv valid în studiile AHF. Deşi mortalitatea este de o importanţă neechivocă, mulţi anchetatori au pus la îndoială probabilitatea ca o perfuzie de 24 de ore a unei terapii intravenoase să aibă un efect semnificativ după externare. Acest lucru a condus la concentrarea asupra morbidităţii (de exemplu, respitalizare) sau asupra obiectivelor simptomatice (de exemplu, dispnee) şi a dus la o gamă disparată de obiective şi compozite care au fost utilizate în studiile clinice de fază III publicate în AHF (Tabelul 39-2).34-30-37-110-112-112-112-115 (de exemplu, ameliorarea dispneei), obiectivele care reflectă evenimentele din timpul spitalizării index (de exemplu, agravarea insuficienţei cardiace care necesită terapie de salvare) sau obiectivele post externare (de exemplu, deces sau reinterne).

Unul dintre cele mai proeminente simptome pe care le raportează pacienţii este dispneea, iar dispneea a fost evaluată în multe studii ca obiectiv secundar; în studiul pivotal Vasodilatation in the Management of Acute CHF (VMAC), dispneea a fost evaluată ca obiectiv coprimar cu modificarea presiunii capilare pulmonare în pană.112 Cu toate acestea, dispneea este foarte greu de evaluat ca obiectiv, mai ales atunci când este confundată de prezenţa hemodinamicii invazive, ca în acele studii cu Intervenţia randomizată19. (RITZ-1)120 şi Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute Heart Failure Study (VERITAS)115 au fost primele studii AHF în care un simptom (dispnee) a fost utilizat ca punct final fără efectele confuze ale hemodinamicii invazive. Există două instrumente principale pentru evaluarea modificărilor dispneei. O scară Likert, pe care pacientul raportează o modificare relativă faţă de simptomele iniţiale cu afirmaţii categorice variind de la „marcat îmbunătăţit" la „marcat înrăutăţit", este foarte utilă pentru evaluarea modificărilor rapide ale dispneei, dar pacientul trebuie să compare simptomele actuale cu cele din momentul anterior, cum ar fi atunci când a fost iniţiată terapia de studiu. Pe Scala Visual Analog (VAS), pacientul evaluează nivelul actual absolut al dispneei pe o scară de la 0 la 100 la momente specifice, ceea ce permite evaluări comparative pe scale de timp mai lungi. Au fost propuse şi alte abordări ale evaluării dispneei în efortul de a oferi evaluări mai obiective ale acestui simptom subiectiv important.31

Recunoscând natura subiectivă a evaluărilor dispneei şi incapacitatea acestora de a surprinde întregul răspuns al pacientului la o terapie, alţi investigatori au dezvoltat

obiective compozite. În cea de-a doua evaluare multicentrică randomizată a eficacității levosimendanului intravenos (REVIVE-II),117 evaluarea globală raportată de pacient a trebuit să fie îmbunătățită moderat sau semnificativ la 0 ore, la 24 de ore și la 5 zile fără dovezi de deteriorare clinică, pentru ca starea pacientului să fie considerată „îmbunătățită", în timp ce dovada de insuficiență cardiacă sau agravare a pacientului a fost clasificată drept stare de insuficiență cardiacă sau agravare. „agravat"; cei care nu îndeplineau niciunul dintre aceste criterii au fost considerați „neschimbați". Această variabilă categorică sa bazat pe un obiectiv dezvoltat pentru studiile privind insuficiența cardiacă cronică.33 Pentru a evalua eficacitatea și siguranța agenților mai noi, alte programe de dezvoltare clinică extind această abordare pentru a include efecte precum agravarea funcției renale în studiile de fază II și III. După cum sa discutat anterior, avantajele utilizării obiectivelor compozite sunt că totalitatea experienței pacientului poate fi evaluată și rata evenimentelor este crescută, dar dezavantajul este că limitează diferențierea severității evenimentelor, astfel încât decesul este ponderat în mod similar cu agravarea insuficienței cardiace. Alte abordări, cum ar fi o metodă de clasificare globală, pot aborda unele dintre aceste provocări în studiile viitoare AHF.35 În general, pare puțin probabil ca un singur obiectiv final să surprindă în mod eficient toate aspectele cursului clinic AHF și, prin urmare, este puțin probabil ca un obiectiv să se potrivească tuturor tipurilor de RCT pentru AHF. Acest domeniu de proiectare a studiilor clinice pentru AHF este un subiect de dezbatere foarte activă, iar multe studii în curs de desfășurare vor informa următoarea generație de studii.

Studii clinice cu dispozitive și chirurgie

Terapiile chirurgicale și bazate pe dispozitive pentru insuficiența cardiacă au proliferat din 2000. Într-adevăr, majoritatea progreselor în terapia insuficienței cardiace au fost conduse de dispozitive (de exemplu, ICD-uri, CRT și dispozitive de asistență ventriculară stângă [LVAD]), mai degrabă decât de noi terapii farmacologice. În comparație cu RCT-urile tradiționale ale noilor terapii medicamentoase, evaluarea adecvată a noilor dispozitive și tehnici chirurgicale prezintă provocări substanțiale. În special, problemele legate de aspectele tehnice ale procedurii, efectul placebo mai pronunțat, mascarea și selectarea obiectivului pot fi deosebit de dificile.

O provocare unică a studiilor cu dispozitive și chirurgicale care este absentă din studiile cu medicamente este măsura în care variațiile în abilitățile tehnice ale operatorului pot afecta eficacitatea și siguranța terapiei. Spre deosebire de studiile de terapii farmacologice, studiile clinice ale intervențiilor sau dispozitivelor chirurgicale trebuie să țină cont de nivelul de calificare a operatorului și să includă o evaluare a succesului tehnic în proiectarea studiului. „Succesul tehnic" în sine poate fi cuantificat, în funcție de intervenție. De exemplu, într-un studiu al CRT, se poate presupune în mod rezonabil că plasarea cu succes a derivației pentru sinusul coronarian conduce la livrarea cu succes a terapiei, iar acest succes poate fi apreciat în mod fiabil în momentul procedurii. Procedurile chirurgicale mai complicate, cum ar fi repararea valvei mitrale sau restaurarea ventriculară chirurgicală, sunt probabil să aibă mult mai multe gradări de „succes tehnic", iar eficacitatea poate fi influențată de mici diferențe de tehnică care nu sunt ușor cuantificabile și pot să nu fie evidente la momentul

intervenţiei. Există diverse strategii pentru rezolvarea problemelor legate de nivelul de calificare al operatorului şi succesul procedural. O opţiune, care a fost folosită în studiul MIRACLE al CRT, este o fază pilot în care operatorii demonstrează un nivel de bază de expertiză tehnică înainte de a li se permite să înscrie pacienţii în studiul principal.48 Odată ce o procedură este stabilită mai clinic (de exemplu, bypass-ul coronarian), testarea formală a abilităţilor operatorului poate fi inutilă, dar ratele de succes procedurale ar trebui urmărite cu atenţie pe parcursul procesului. Pentru testele de intervenţii care necesită un grad ridicat de abilităţi tehnice, investigatorii selectează frecvent site-uri cu experienţă şi abilităţi anterioare extinse („site-uri de experţi"). Deşi o astfel de strategie poate oferi cea mai riguroasă evaluare a eficacităţii procedurii sau dispozitivului de testat, ridică problema generalizării rezultatelor în practica clinică cu operatori mai puţin experimentaţi. Acest contrast între „eficacitate" (capacitatea unei terapii de a îmbunătăţi rezultatele într-un context de studiu clinic atent controlat) şi eficacitate (capacitatea unei terapii de a îmbunătăţi rezultatele atunci când este implementată în practica clinică mai largă) a fost demonstrat pentru mai multe proceduri, cel mai recent cu proceduri chirurgicale de restaurare ventriculară, în care rezultatele excelente demonstrate de operatorii experţi nu au fost replicate în practica clinică mai mare121.

O altă problemă strâns legată de problema succesului tehnic este aplicarea principiului analizei intention-to-treat în studiile de dispozitiv sau intervenţii chirurgicale. Deşi în dezvoltarea iniţială a noilor dispozitive sau proceduri (adică, dovada conceptului) să fie repartizaţi aleatoriu numai pacienţii la care implantul dispozitivului are succes (aşa cum sa făcut în studiul MIRACLE şi studiul Chronicle Offers Management to Patients with Advanced Signs and Symptoms of Heart Failure [COMPASS]48,123), este important să recunoaştem că un astfel de proiect obişnuit nu ţine cont de riscul în comparaţie cu un astfel de proiect obişnuit. grija. În afara studiilor de cercetare, pacienţii care sunt supuşi unei proceduri care nu are succes din punct de vedere tehnic sunt expuşi riscurilor procedurale



**TABEL 39—2 I Am selectat studii mari de fază II şi III privind insuficienţa cardiacă acută şi obiectivele lor**

(Continuare)

**TABEL 39—2 I Am selectat studii mari de fază II şi III privind insuficienţa cardiacă acută şi obiectivele lor—continuare**

AHFS, sindrom de insuficienţă cardiacă acută; BNP, peptidă natriuretică de tip B; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; IV, intravenos; Chestionarul MLHF, Minnesota Living with Heart Failure; PCWP, presiune postcapilară în pană; SBP, tensiunea arterială sistolica; VAS, scară vizuală analogică-

Adaptat din Allen LA- Puncte finale pentru studiile clinice în sindroamele de insuficienţă cardiacă acută. J Am Coll Cardiol 2009;53:2248-2258-

fără niciunul dintre beneficiile presupuse. Prin urmare, este important ca studiile mai definitive ale noilor dispozitive sau proceduri chirurgicale să includă în analiză toţi pacienţii repartizaţi aleatoriu pentru a primi intervenţia (analiza intenţie de tratare), chiar dacă procedura nu a putut fi finalizată.55

Alte două provocări majore pentru testele cu dispozitive şi chirurgicale sunt controlul efectului placebo şi mascarea. Există o literatură semnificativă privind amploarea crescândă a efectului placebo, deoarece este legat de invazivitatea terapiei (de exemplu, injecţiile cu placebo au un efect de tratament mult mai mare decât pastilele placebo).124 Prezenţa unui efect placebo puternic a condus la utilizarea procedurilor simulate pentru martori, în care pacienţii de control sunt supuşi unor aspecte ale procedurii, dar nu sunt testate în teoretice generală interventie. În studiile asupra dispozitivelor implantate, cum ar fi dispozitivele CRT, o strategie comună este implantarea dispozitivului la toţi pacienţii, dar activarea acestuia numai la beneficiarii intervenţiei. De exemplu, în studiul MIRACLE, toţi pacienţii au primit un dispozitiv CRT, dar au fost repartizaţi aleatoriu pentru a avea dispozitivul activat sau în modul de stimulare de rezervă.48 După cum sa menţionat anterior pentru principiul intenţiei de tratare, o astfel de strategie este utilă pentru studiile de dovadă a conceptului, dar poate fi mai puţin valabilă în studiile de rezultat definitiv, în măsura în care nu oferă informaţii complete privind compararea riscurilor şi beneficiilor obişnuite ale tuturor

pacienţilor. să fie expuşi la riscurile dispozitivului, dar numai jumătate dintre pacienţi ar fi expuşi la beneficii). Pentru studiile de intervenţii asociate cu risc substanţial (cum ar fi chirurgia cardiacă), repartizarea aleatorie la proceduri simulate a fost în general considerată neetică.

Mascarea condiţiilor atât pentru pacienţi, cât şi pentru furnizori este considerată un semn distinctiv al designului robust al studiilor clinice şi o soluţie la problema efectului placebo, dar poate fi imposibil cu anumite dispozitive sau intervenţii chirurgicale. În unele studii privind dispozitivele, cum ar fi MIRACLE, cercetătorii au încercat să menţină o situaţie dublu-orb, punând un grup separat de medici să gestioneze dispozitivul fără masca, în timp ce îngrijirea generală pentru pacient şi obiectivele de evaluare au fost oferite într-o manieră orbă de către specialistul în insuficienţă cardiacă. Ca aspect practic, unele terapii, cum ar fi terapia cu dispozitive de asistare ventriculară, sunt imposibil de mascat, o limitare care poate fi abordată parţial prin selectarea atentă a obiectivelor studiului şi prin utilizarea unor comitete de obiective care nu cunosc condiţiile pacienţilor pentru a adjudeca evenimentele.125

Având în vedere aceste provocări, selecţia atentă a obiectivului principal al studiului este crucială pentru succesul studiilor de terapie chirurgicală şi bazată pe dispozitiv. Utilizarea celui mai obiectiv obiectiv posibil (de exemplu, mortalitatea sau mortalitatea plus spitalizări) este în mod evident de preferată pentru a minimiza distorsiunile introduse de mascarea incompletă şi efectul placebo. De exemplu, în studiul COMPANION, un obiectiv primar a fost compusul dintre mortalitatea de orice cauză şi spitalizările din toate cauzele, care a fost considerat robust şi mai puţin probabil să fie influenţat de efectul placebo al dispozitivului şi de lipsa de mascare. Eşec (REMATCH) şi au fost abordate prin selectarea celui mai obiectiv obiectiv posibil: mortalitatea de toate cauzele.125

**590 Deoarece prognosticul foarte prost al insuficienţei cardiace în stadiu terminal, studiul REMATCH a fost capabil să demonstreze un efect substanţial al tratamentului I asupra mortalităţii de toate cauzele, în ciuda unei dimensiuni reduse a eşantionului. Atunci când considerentele de proiectare fac ca astfel de obiective clinice „dure" nepractice, obiectivele măsurate mai obiectiv (de exemplu, consumul maxim de oxigen ventilator [Vo2], dimensiunile CH 39 ventricularului stâng) ar trebui, în general, să fie preferate celor mai subiective (clasa NYHA, calitatea vieţii) pentru a minimiza amploarea efectului placebo şi efectul lipsei de mascare.**

O provocare specifică a terapiilor bazate pe dispozitiv, cum ar fi terapia cu dispozitive mecanice de sprijin cardiac, se referă la modul cel mai bun de evaluare a schimbărilor incrementale în tehnologie (de exemplu, îmbunătăţiri în proiectarea pompei). Spre deosebire de medicamente, îmbunătăţirile în tehnologia dispozitivelor tind să fie mici şi progresive şi adesea este imposibil să se efectueze un nou RCT pentru a compara fiecare nouă îmbunătăţire cu terapia standard. Acest lucru creează o tensiune între dorinţa de a introduce noi îmbunătăţiri ale dispozitivelor în utilizarea clinică şi nevoia de a evalua riguros eficacitatea şi siguranţa acestora. În cazul dispozitivelor mecanice de suport cardiac, cum ar fi LVAD, au fost propuse o varietate de abordări alternative la un RCT tradiţional

pentru a trata această problemă, inclusiv utilizarea de controale concurente nealocate aleatoriu şi modele hibride care încorporează atât controale aleatoare, cât şi controale istorice (Figura 39-6). registrul pacienţilor care au primit terapia LVAD de destinaţie în Statele Unite, poate ajuta la stabilirea unor repere adecvate care pot ajuta să servească drept controale concomitente pentru dispozitive noi.

**Studii clinice de instrumente şi strategii de monitorizare Pe lângă dezvoltarea continuă a noilor terapii, evoluţiile atât în genomica, cât şi în tehnologia dispozitivelor au dus la o gamă tot mai mare de instrumente de monitorizare (atât moleculare, cât şi bazate pe dispozitive) cu potenţialul de a îmbunătăţi diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace. Deşi astfel de instrumente de diagnostic au fost în mod tradiţional menţinute la un standard de reglementare mai scăzut de dovezi (de exemplu, pur şi simplu stabilirea că pot măsura cu exactitate ceea ce pretind că măsoară) decât au intervenţii terapeutice, astfel de instrumente ar trebui, în mod ideal, să fie supuse aceleiaşi evaluări riguroase pentru siguranţă şi eficacitate înainte de a fi adoptate în practica clinică. A existat o tendinţă crescândă de utilizare a RCT-urilor pentru a evalua cu atenţie strategiile de monitorizare. Testele unor astfel de instrumente de diagnostic prezintă provocări specifice în ceea ce priveşte proiectarea studiului, care sunt discutate în detaliu, după cum urmează.**

Pentru ca un dispozitiv de diagnostic sau monitorizare să fie util din punct de vedere clinic, acesta trebuie să îndeplinească toate câteva criterii. În esenţă, un dispozitiv trebuie să fie capabil să facă măsurători precise, reproductibile şi care pot fi livrate clinicienilor într-un mod oportun şi uşor de înţeles. Deşi este necesar, acest criteriu nu este suficient; pentru ca un dispozitiv de diagnostic să fie de utilizare clinică dovedită, aceste informaţii trebuie să poată fi acţionate într-un mod care poate fi demonstrat că îmbunătăţeşte rezultatele pacientului. Prin urmare, în studiile clinice ale strategiilor de monitorizare, cercetătorii ar trebui să evalueze nu numai dacă un instrument de monitorizare poate măsura cu exactitate ceva, ci şi dacă cunoaşterea unor astfel de date de către clinicieni conduce la decizii terapeutice care îmbunătăţesc rezultatele pacientului. În acest sens, studiile de monitorizare ajută atât la evaluarea instrumentului în sine, cât şi a strategiei terapeutice legate de aceste informaţii.

Numeroase studii clinice importante au fost concepute pentru a evalua riguros o varietate de dispozitive şi strategii de monitorizare, catetere de artere pulmonare,37 monitoare hemodinamice implantate cronic,123 măsurători în serie ale biomarkerilor (cum ar fi peptidele natriuretice)127 sau algoritmi de management al bolii intensificati bazaţi pe semnele vitale şi greutatea128. anchetatorii ar schimba terapia conform informaţiilor furnizate. În ESCAPE, obiectivele hemodinamice specifice şi liniile directoare pentru atingerea acestora au fost definite prin protocol pentru grupul de intervenţie.129 În alte studii, cum ar fi studiul Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP (STARS-BNP) al terapiei ghidate de BNP, intervenţiile bazate pe informaţiile de diagnostic furnizate au fost lăsate la latitudinea medicilor individuali au avantaje şi avantaje evidente127 evidente. Furnizarea de ghiduri specifice limitează variabilitatea (toţi investigatorii răspund la

informaţiile de diagnostic într-un mod similar), dar leagă şi eficacitatea dispozitivului de monitorizare de o paradigmă specifică de tratament, ceea ce creează posibilitatea ca dispozitivul de monitorizare să fie util, dar algoritmul de tratament ar putea fi incorect. În schimb, lăsând deciziile clinice exclusiv investigatorului individual, studiul reprezintă o evaluare mai directă a utilităţii informaţiilor de diagnostic în sine, dar introduce şi o eterogenitate substanţială care poate complica analiza, în special în studiile mai mici.

Deosebit de provocatoare în acest tip de studiu sunt problemele grupurilor de control adecvate şi mascarea. În mod ideal, experienţa subiecţilor de control în RCT este identică cu cea a beneficiarilor intervenţiei, cu excepţia intervenţiei în sine. Studiile de monitorizare reprezintă o provocare semnificativă pentru această paradigmă. Pentru unele intervenţii, cum ar fi cateterismul arterei pulmonare sau un dispozitiv de diagnostic implantat, cum ar fi Medtronic Chronicle, natura invazivă a instrumentului de monitorizare în sine este asociată cu riscuri specifice care trebuie cântărite în evaluarea balanţei riscurilor şi beneficiilor. O metodă de abordare a acestei părtiniri potenţiale este ca ambele grupuri să fie supuse plasării dispozitivului de monitorizare, dar să furnizeze informaţiile de diagnosticare numai medicilor beneficiarilor intervenţiei. Această abordare permite afecţiunile single-orb (adică, pacienţii nu ştiu dacă sunt în starea „ghidată" sau nu). După cum s-a menţionat în secţiunea „Incercări clinice cu dispozitive şi chirurgie", această abordare abordează unele probleme, dar creează altele. Deşi un astfel de design oferă o evaluare mai riguroasă a utilităţii informaţiilor de diagnostic furnizate, nu abordează echilibrul general al riscurilor şi beneficiilor dispozitivului, în special dacă dispozitivul este invaziv sau dacă este necesară spitalizarea pentru implantare. De exemplu, în studiul COMPASS, dispozitivul Chronicle a fost implantat la toţi pacienţii studiului, dar numai pacienţii la care implantarea a avut succes au fost repartizaţi aleatoriu pentru a avea informaţiile din dispozitiv disponibile medicului lor (grupul de intervenţie) sau nu (grupul de control). Deşi un astfel de design oferă o evaluare riguroasă a utilităţii informaţiilor dintr-un dispozitiv de diagnosticare, nu elucidează riscurile şi beneficiile generale ale unei strategii bazate pe implantarea unui astfel de dispozitiv şi pe utilizarea datelor generate de dispozitiv pentru a ghida terapia. Pentru a clarifica această distincţie, în COMPASS au existat trei pacienţi care nu au putut fi supuşi implantării şi, prin urmare, nu au fost repartizaţi aleatoriu, 277 de spitalizări elective pentru implantarea dispozitivului şi 15 spitalizări pentru complicaţii legate de dispozitiv. O adevărată evaluare a siguranţei şi eficacităţii generale a unei strategii de monitorizare bazată pe un dispozitiv implantat ar trebui să „numere" toate evenimentele adverse legate de intervenţie.130

O problemă conexă în toate studiile de monitorizare este frecvenţa interacţiunii cu pacienţii din grupul de intervenţie faţă de cei din grupul de control. Interacţiunea mai frecventă numai cu furnizorii de asistenţă medicală pare să scadă ratele evenimentelor în insuficienţa cardiacă cronică,131 ceea ce poate confunda măsura în care orice beneficiu observat este legat de o frecvenţă mai mare a interacţiunilor cu îngrijirea sănătăţii sau de instrumentul de monitorizare în sine. Pentru a îmbunătăţi rigoarea studiilor de strategie de monitorizare, intensitatea urmăririi între grupul de intervenţie şi grupul de control ar trebui să fie în general cât mai identică posibil;

**Design complet randomizat**

Eligibilitate şi consimţământ (E & C)

Randomizare

Controlul dispozitivului

Preferinţă

Controlul dispozitivului

**Design parţial randomizat**
**(două studii separate, unul randomizat şi**
**unul nerandomizat, care sunt reunite)**

(E & C) (E & C)

**Controale concomitente, nerandomizate**

(E & C)

**Design parţial randomizat**
**(martori randomizat + nerandomizat)**

D

**Controale istorice (registru) nerandomizate**

Registrul (E & C).

selecţie

Controlul dispozitivului

**Fara controale**

(E & C)

Dispozitiv

G

**FIGURA 39-6 Modificări posibile ale designului tradiţional pentru studiile randomizate controlate ale dispozitivelor mecanice de suport cardiac. (Adaptat după Neaton JD, Normand SL, Gelijns A, et al. Designs for mechanical circulatory support device studies.J Card Failure 2007;13:63-74.)**

aceasta poate implica contacte „false". De exemplu, în studiul COMPASS, s-a recunoscut că un contact mai frecvent cu beneficiarii intervenţiei ar putea risca demascarea afecţiunii pacienţilor şi ar putea avea, de asemenea, un efect mai direct asupra rezultatelor; prin urmare, pacienţii de control au primit apeluri într-un program aleatoriu conceput pentru a se potrivi cu frecvenţa contactelor cu destinatarii intervenţiei.123

DIRECŢII NOI

Cele mai bune practici pentru RCT în general continuă să evolueze, iar îmbunătăţirea metodologiei şi educaţiei studiilor clinice este o parte importantă a National Institutes of Health Roadmap Initiative.132 Interesant, acest lucru a dus la o creştere a „meta-cercetarii": adică cercetarea în metodologia cercetării. Având în vedere măsura în care medicina cardiovasculară a fost în fruntea cercetării medicale bazate pe dovezi, nu este surprinzător că studiile cardiovasculare vor continua să stimuleze inovaţia în domeniul studiilor clinice. Aşa cum este descris în acest capitol, o varietate de dezvoltări noi - inclusiv o utilizare mai mare a modelelor adaptive, metodelor statistice bayesiene, obiective noi şi noi structuri operaţionale, cum ar fi reţelele de studii clinice - vor continua să modifice peisajul studiilor clinice în insuficienţa cardiacă. Evoluţiile în farmacogenomică vor avea, de asemenea, efecte substanţiale asupra metodologiei studiilor clinice. Următorii paşi în extinderea conceptelor de „medicină personalizată" vor fi încorporarea prospectivă a unor astfel de markeri genomici sau fenotipici în criteriile de includere şi excludere, mai degrabă decât limitarea acestora la studii auxiliare sau analize retrospective. Utilizarea polimorfismelor genetice pentru a viza mai bine terapia anticoagulante cu warfarină a intrat, de asemenea, în practica clinică principală şi face acum parte din etichetarea FDA pentru warfarină.133 Aceste tipuri

de indicaţii „farmacogenomice” pentru medicamente vor deveni mai numeroase şi vor crea atât oportunităţi substanţiale, cât şi provocări semnificative, atât pentru cercetători, cât şi pentru organismele de reglementare. Metodologia studiilor clinice va trebui să se adapteze în continuare la noile evoluţii ştiinţifice şi de reglementare, pentru a continua să ofere o bază solidă de dovezi care să ghideze practica clinică şi să îmbunătăţească îngrijirea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.

Grupul de lucru pentru medicină bazată pe dovezi. (1992). Medicina bazata pe dovezi. O nouă abordare a predării practicii medicinei. JAMA, 268, 2420-2425.

Gibbons, RJ, Smith, S. şi Antman, E. (2003). Colegiul American de Cardiologie/Ghidul de practică clinică al Asociaţiei Americane a Inimii: Partea I: de unde provin? Circulation, 107, 2979-2986.

Tricoci, P., Allen, JM, Kramer, JM, et al. (2009). Dovezi ştiinţifice care stau la baza Ghidurilor de practică clinică ACC/AHA. JAMA, 301, 831-841.

Hennekens, CH (Ed.), (1999). Studii clinice în bolile cardiovasculare. Un însoţitor al bolii de inimă a lui Braunwald. Philadelphia: WB Saunders.

Friedman, LM, Furberg, CD şi DeMets, DL (1999). Fundamentele studiilor clinice. New York: Springer-Verlag.

White, HD (1998). Terapie trombolitică şi studii de echivalenţă. J Am Coll Cardiol, 31, 494-496.

Fleming, TR (2000). Proiectarea şi interpretarea încercărilor de echivalenţă. Am Heart J, 139, S171-S176.

Siegel, JP (2000). Încercările de echivalenţă şi non-inferioritate. Am Heart J, 139, S166-S170.

Conferinţa Internaţională de Armonizare. (1999). Alegerea grupului de control în studiile clinice. Fed Regist, 64, 51767-51780.

Piaggio, G., Elbourne, DR, Altman, DG şi colab. (2006). pentru Grupul CONSORT. Raportarea studiilor randomizate de non-inferioritate şi echivalenţă: o extensie a declaraţiei CONSORT. JAMA, 295, 1152-1160.

Gotzsche, PC (2006). Lecţii din studiile randomizate de non-inferioritate şi echivalenţă şi avertismente. JAMA, 295, 1172-1174.

Le Henanff, A., Giraudeau, B., Baron, G., et al. (2006). Calitatea raportării studiilor randomizate de non-inferioritate şi echivalenţă. JAMA, 295, 1147-1151.

McAlister, FA, Straus, SE, Sackett, DL, et al. (2003). Analiza şi raportarea studiilor factoriale: o revizuire sistematică. JAMA, 289, 2545-2553.

Studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace I. (2000). Suplimentarea cu vitamina E şi evenimente cardiovasculare la pacienţii cu risc ridicat. N Engl J Med, 342, 154-160.

Dittrich, HC, Gupta, DK, Hack, TC şi colab. (2007). Efectul KW-3902, un antagonist al receptorului de adenozină A1, asupra funcţiei renale şi a fluxului plasmatic renal la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă şi insuficienţă renală. J Card Fail, 13, 609-617.

Heiat, A., Gross, CP şi Krumholz, HM (2002). Reprezentarea persoanelor în vârstă, a femeilor şi a minorităţilor în studiile clinice cu insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med, 162, 1682-1688.

Byington, RP, Curb, JD şi Mattson, ME (1985). Evaluarea dublu-orbirii la încheierea studiului Beta-Blocker Heart Attack Trial. JAMA, 253, 1733-1736.

Granger, BB, Swedberg, K., Ekman, I., et al. (2005). Aderarea la candesartan şi placebo şi rezultatele în insuficienţa cardiacă cronică în programul CHARM: studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat. Lancet, 366, 2005-2011.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. N Engl J Med, 334, 1349-1355.

Grupul de studiu MERIT-HF. (1999). Efectul metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă cronică: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Packer, M., Coats, AJS, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supravieţuirii în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651-1658.

Whellan, DJ, O'Connor, CM, Lee, KL şi colab. (2007). Insuficienţa cardiacă şi un studiu controlat care investighează rezultatele antrenamentului cu exerciţii fizice (HF-ACTION): proiectare şi justificare. Am Heart J, 153, 201-211.

Yusuf, S., & Negassa, A. (2002). Alegerea rezultatelor clinice în studiile randomizate ale terapiilor insuficienţei cardiace: rezultate specifice bolii sau generale?. Am Heart J, 143, 22-28.

Petersen, JL, Haque, G., Hellkarnp, AS, şi colab. (2006). Compararea clasificărilor morţii în procesul de selecţie a modului: acord şi dezacord între investigatorii de la faţa locului şi un comitet de evenimente clinice. Contemp Clin Trials, 27, 260-268.

Mahaffey, KW, Harrington, RA, Akkerhuis, M., et al. (2001). Dezacorduri între comitetul central de evenimente clinice şi evaluările investigatorilor de la faţa locului cu privire la obiectivele infarctului miocardic într-un studiu clinic internaţional: revizuirea studiului PURSUIT. Curr Controlled Trials Cardiovasc Med, 2, 187-194.

Teerlink, JR (2002). Studii recente de insuficienţă cardiacă de modulare neurohormonală (OVERTURE şi ENABLE): abordarea asimptotei eficacităţii?. J Card Fail, 8, 124-127.

O'Connor, CM, Gattis, WA şi Ryan, TJ (2000). Rolul punctelor finale clinice nonfatale în studiile clinice cardiovasculare de fază II/III. Am Heart J, 139, S143-S154.

Packer, M., Califf, RM, Konstam, MA, et al. (2002). Comparaţia dintre omapatrilat cronic şi enalapril la pacienţii cu insuficienţă cardiacă - Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation, 106, 920-926.

Rector, TS şi Cohn, JN (1992). Evaluarea rezultatului pacientului cu chestionarul Minnesota Living with Heart Failure: fiabilitate şi validitate în timpul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al pimobendanului. Grupul de cercetare multicentric Pimobendan. Am Heart J, 124, 1017-1025.

Heidenreich, PA, Spertus, JA, Jones, PG şi colab. (2006). Starea de sănătate identifică pacienţii cu insuficienţă cardiacă în ambulatoriu cu risc de spitalizare sau deces. J Am Coll Cardiol, 47, 752-756.

Pang, PS, Cleland, JG, Teerlink, JR şi colab. (2008). O propunere de standardizare a măsurării dispneei în studiile clinice ale sindroamelor de insuficienţă cardiacă acută: necesitatea unei abordări uniforme. Eur Heart J, 29, 816-824.

Allen, LA, Metra, M., Milo-Cotter, O., et al. (2008). Îmbunătăţirile semnelor şi simptomelor în timpul spitalizării pentru insuficienţă cardiacă acută urmează modele diferite şi depind de scalele de măsurare utilizate: un registru internaţional prospectiv pentru a evalua evoluţia Măsurilor de severitate a bolii în insuficienţa cardiacă acută (MEASURE-AHF). J Card Fail, 14, 777-784.

Packer, M. (2001). Propunere pentru un nou punct final clinic pentru evaluarea eficacităţii medicamentelor şi dispozitivelor în tratamentul insuficienţei cardiace cronice. J Card Fail, 7, 176-182.

Cotter, G., Dittrich, HC, Weatherley, BD, şi colab. (2008). Studiul pilot PROTECT: un studiu randomizat, controlat cu placebo, de determinare a dozei a rolofilinei, antagonist al receptorului de adenozină A1, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută şi insuficienţă renală. J Card Fail, 14, 631-640.

Felker, GM, Anstrom, KJ şi Rogers, JG (2008). O abordare globală a punctelor finale în testele dispozitivelor mecanice de sprijin circulator. J Card Fail, 14, 368-372.

Cuffe, MS, Califf, RM, Adams, KF, Jr., şi colab. (2002). Milrinona intravenoasă pe termen scurt pentru exacerbarea acută a insuficienţei cardiace cronice: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1541-1547.

Binanay, C., Califf, RM, Hasselblad, V., et al. (2005). Studiul de evaluare a insuficienţei cardiace congestive şi a eficacităţii cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. JAMA, 294, 1625-1633.

Stevenson, LW şi Lewis, E. (2006). Cartografierea călătoriei. J Am Coll Cardiol, 47, 16121614.

Cleland, JGF, Charlesworth, A., Lubsen, J., et al. (2006). O comparaţie a efectelor carvedilolului şi metoprololului asupra bunăstării, morbidităţii şi mortalităţii („călătoria pacientului") la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: un raport din Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET). J Am Coll Cardiol, 47, 1603-1611.

Prentice, RL (1989). Obiectivele surogat în studiile clinice - definiţie şi criterii operaţionale. Stat Med, 8, 431-440.

Anand, IS, Florea, VG, & Fisher, L. (2002). Punctele finale surogat în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 39, 1414-1421.

De Gruttola, VG, Clax, P., DeMets, DL, et al. (2001). Consideraţii în evaluarea efectelor surogat în studiile clinice: rezumatul unui atelier al National Institutes of Health. Controlled Clin Trials, 22, 485-502.

Cohn, JN (2004). Noi strategii terapeutice pentru insuficienţa cardiacă: remodelarea ventriculară stângă ca ţintă. J Card Fail, 10, S200-S201.

Packer, M., Carver, JR, Rodeheffer, RJ, et al. (1991). Efectul milrinonei pe cale orală asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică severă. Grupul de cercetare PROMISE. N Engl J Med, 325, 1468-1475.

Echt, DS, Liebson, PR, Mitchell, LB, et al. (1991). Mortalitatea şi morbiditatea la pacienţii cărora li se administrează encainidă, flecainidă sau placebo. Procesul de suprimare a aritmiei cardiace. N Engl J Med, 324, 781-788.

Mann, DL, McMurray, JJV, Packer, M., şi colab. (2004). Terapia cu anticitokine ţintită la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept (RENEWAL). Circulaţie, 109, 1594-1602.

Pocock, SJ, Geller, NL şi Tsiatis, AA (1987). Analiza mai multor obiective în studiile clinice. Biometrie, 43, 487-498.

Abraham, WT (2000). Motivaţia şi proiectarea unui studiu clinic randomizat pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea terapiei de resincronizare cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată: Evaluarea clinică randomizată Multicenter InSync (MIRACLE). J Card Fail, 6, 369-380.

Abraham, WT, Fisher, WG, Smith, AL şi colab. (2002). Resincronizarea cardiacă în insuficienţa cardiacă cronică. New Engl J Med, 346, 1845-1853.

Dargie, HJ (2001). Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet, 357, 1385-1390.

Donner, A. (1984). Abordări ale estimării dimensiunii eşantionului în proiectarea studiilor clinice - o revizuire. Stat Med, 3, 199-214.

Halpern, SD, Karlawish, JH şi Berlin, JA (2002). Continuarea neetică a studiilor clinice cu putere redusă. JAMA, 288, 358-362.

Kadish, A., Dyer, A., Daubert, JP, şi colab. (2004). Implantarea profilactică a defibrilatorului la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă neischemică. N Engl J Med, 350, 2151-2158.

Gould, AL (2001). Reestimarea dimensiunii eşantionului: evoluţii recente şi consideraţii practice. Stat Med, 20, 2625-2643.

Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J., şi colab. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficienţa cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 350, 2140-2150.

Sommer, A., & Zeger, SL (1991). Despre estimarea eficacităţii din studiile clinice. Stat Med, 10, 45-52.

Felker, GM, Benza, RL, Chandler, AB şi colab. (2003). Etiologia insuficienţei cardiace şi răspunsul la milrinonă în insuficienţa cardiacă decompensată: rezultate din studiul OPTIME-CHF. J Am Coll Cardiol, 41, 997-1003.

Moye, LA şi Deswal, A. (2001). Studii în cadrul studiilor: analize de subgrup de confirmare în experimente clinice controlate. Controlled Clin Trials, 22, 605-619.

van Veldhuisen, DJ şi Poole-Wilson, PA (2001). Subraportarea rezultatelor şi posibilele mecanisme ale studiilor negative cu medicamente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Int J Cardiol, 80, 19-27.

Moher, D., Schulz, KF şi Altman, D. (2001). pentru Grupul CONSORT. Declaraţia CONSORT: recomandări revizuite pentru îmbunătăţirea calităţii rapoartelor din studiile randomizate cu grupuri paralele. JAMA, 285, 1987-1991.

Monitoring SCT Working Group, Dixon, DO, Freedman, RS, et al. (2006). Orientări pentru monitorizarea datelor şi a siguranţei pentru studiile clinice care nu necesită comitete tradiţionale de monitorizare a datelor. Clin Trials, 3, 314-319.

Armitage, P. (1991). Analiză intermediară în studiile clinice. Stat Med, 10, 925-937.

Friedman, LM, Furberg, CD şi DeMets, DL (1998). Monitorizarea variabilelor de răspuns. În Fundamentele studiilor clinice (ed. a 3-a). New York: Springer-Verlag, pp. 246-275.

Peto, RF, Pike, MC, Armitage, PF şi colab. (1976). Proiectarea şi analiza studiilor clinice randomizate care necesită observarea prelungită a fiecărui pacient. I. Introducere şi proiectare. Br J Cancer, 34, 585-612.

Pocock, SJ (1982). Analize intermediare pentru studiile clinice randomizate - Abordarea secvenţială de grup. Biometrie, 38, 153-162.

O'Brien, PC şi Fleming, TR (1979). O procedură de testare multiplă pentru studiile clinice. Biometrie, 35, 549-556.

DeMets, DL, & Lan, KKG (1994). Analiză intermediară — abordarea funcţiei de cheltuieli alfa. Stat Med, 13, 1341-1352.

Davis, BR şi Hardy, RJ (1994). Monitorizarea datelor în studiile clinice - cazul reducerii stocastice. J Clin Epidemiol, 47, 1033-1042.

DeMets, DL şi Ware, JH (1982). Limite secvenţiale asimetrice ale grupului pentru monitorizarea studiilor clinice. Biometrika, 69, 661-663.

Fagerberg, B. (2000). Screening, clasificarea finală şi monitorizarea siguranţei în Studiul de intervenţie randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF). Eur J Heart Fail, 2, 315-324.

Naslund, U., Grip, L., Fischer-Hansen, J., şi colab. (1999). Impactul unui comitet final într-un studiu clinic multicentric, randomizat, controlat cu placebo - rezultate cu şi fără decizia finală a comitetului final asupra obiectivelor. Eur Heart J, 20, 771-777.

Participanţi la Conferinţa din 2001 privind aspectele etice ale cercetării în ţările în curs de dezvoltare. Etică. Beneficii echitabile pentru cercetarea în ţările în curs de dezvoltare. (2002). Science, 298, 2133-2134.

Glickman, SW, McHutchison, JG, Peterson, ED şi colab. (2009). Implicaţiile etice şi ştiinţifice ale globalizării cercetării clinice. N Engl J Med, 360, 816-823.

Yuval, R., Halon, DA, Merdler, A., et al. (2000). Înţelegerea pacientului şi reacţia la participarea la un studiu clinic randomizat dublu-orb (ISIS-4) în infarctul miocardic acut. Arch Intern Med, 160, 1142-1146.

Yuval, R., Uziel, K., Gordon, N., et al. (2001). Beneficiul perceput după participarea la studii cu insuficienţă cardiacă pozitivă sau negativă/neutră: perspectiva pacienţilor. Eur J Heart Fail, 3, 217-223.

Yuval, R., Halon, DA şi Lewis, BS (2001). Punctul de vedere al pacienţilor în studiile cu insuficienţă cardiacă. JAMA, 285, 883-884.

Packer, M. (2000). Perspective actuale privind proiectarea studiilor de fază II cu noi medicamente pentru tratamentul insuficienţei cardiace. Am Heart J, 139, S202-S206.

Deswal, A., Bozkurt, B., Seta, Y., et al. (1999). Siguranța și eficacitatea unui receptor solubil al factorului de necroză tumorală P75 (Enbrel, etanercept) la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Circulation, 99, 3224-3226.

Bozkurt, B., Torre-Amione, G., Warren, MS, et al. (2001). Rezultatele terapiei țintite cu factor de necroză antitumorală cu etanercept (Enbrel) la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Circulation, 103, 1044-1047.

Bozkurt, B., Kribbs, SB, Clubb, FJ, Jr., și colab. (1998). Concentrațiile relevante din punct de vedere patofiziologic ale factorului de necroză tumorală-alfa promovează disfuncția progresivă a ventriculului stâng și remodelarea la șobolani. Circulation, 97, 1382-1391.

Chow, S. -C., & Chang, M. (2007). Metode de proiectare adaptivă în traseele clinice. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC.

Chow, SC, Chang, M. și Pong, A. (2005). Considerarea statistică a metodelor adaptative în dezvoltarea clinică. J Biopharm Stat, 15, 575-591.

Coad, DS, & Ivanova, A. (2005). Utilizarea testului triunghiular cu alocare de tratament adaptativ la răspuns. Stat Med, 24, 1483-1493.

Hommel, G. (2001). Modificări adaptive ale ipotezelor după o analiză intermediară. Biom J, 43, 581-589.

Nagelkerke, N., Fidler, V., Bernsen, R., et al. (2000). Estimarea efectelor tratamentului în studiile clinice randomizate în prezența neconformității. Stat Med, 19, 1849-1864.

Branson, M. și Whitehead, J. (2002). Estimarea efectului tratamentului în studiile de supraviețuire în care pacienții schimbă tratamentul. Stat Med, 21, 2449-2463.

Simon, R., Thall, PF și Ellenberg, SS (1994). Noi modele pentru selectarea tratamentelor care urmează să fie testate în studii clinice randomizate. Stat Med, 13, 417-429.

DeMets, DL (2000). Proiectarea studiilor de fază II în insuficiența cardiacă congestivă. Am Heart J, 139, S207-S210.

Ellenberg, SS (2000). Design-uri cu picătură selectată în studiile clinice. Am Heart J, 139, S158-S160.

Sampson, AR și Sill, MW (2005). Design drop-the-losers: carcasă normală. Biom J, 47, 257-268.

Ellenberg, SS și Eisenberger, MA (1985). Un proiect eficient pentru studiile de fază III ale chimioterapiilor combinate. Cancer Treat Rep, 69, 1147-1154.

Thall, PF, Simon, R., & Ellenberg, SS (1989). Un design în două etape pentru alegerea dintre mai multe tratamente experimentale și un control în studiile clinice. Biometrie, 45, 537547.

Coad, DS, & Ivanova, A. (2005). Modele de urne secvenţiale cu eliminare pentru compararea K > 3 tratamente. Stat Med, 24, 1995-2009.

O'Quigley, J., Pepe, M. şi Fisher, L. (1990). Metoda de reevaluare continuă: un design practic pentru studiile clinice de fază 1 în cancer. Biometrie, 46, 33-48.

Chang, M. şi Chow, SC (2005). Un design adaptativ bayesian hibrid pentru studiile de răspuns la doză. J Biopharm Stat, 15, 677-691.

Hughes, MD (1993). Oprirea ghidurilor pentru studiile clinice cu tratamente multiple. Stat Med, 12, 901-915.

Stallard, N., Thall, PF şi Whitehead, J. (1999). Proiecte teoretice de decizie pentru studiile clinice de fază II cu rezultate multiple. Biometrics, 55, 971-977.

Thall, PF şi Cheng, SC (2001). Proiectări optime în două etape pentru studiile clinice bazate pe siguranţă şi eficacitate. Stat Med, 20, 1023-1032.

Zohar, S. şi Chevret, S. (2001). Metoda de reevaluare continuă: compararea regulilor bayesiene de oprire pentru studiile de dozare. Stat Med, 20, 2827-2843.

Inhibarea glicoproteinei plachetare IIb/IIIa cu eptifibatidă la pacienţii cu sindroame coronariene acute. (1998). Anchetatorii procesului PURSUIT. Glicoproteina trombocitară IIb/IIIa în angina instabilă: suprimarea receptorilor utilizând terapia Integrilin. N Engl J Med, 339, 436-443.

Lee, KL (2000). Dimensiunea probei şi problemele de analiză intermediară pentru selectarea dozei. Am Heart J, 139, S161-S165.

Berry, DA (2006). Studii clinice bayesiene. Nat Rev Drug Discov, 5, 27-36.

Berry, DA (2005). Introducere în metodele bayesiene III: utilizarea şi interpretarea instrumentelor bayesiene în proiectare şi analiză. Clin Trials, 2, 295-300.

Lipscomb, B., Ma, G. şi Berry, DA (2005). Predicţii bayesiene ale rezultatelor finale: aprobarea de reglementare a unui implant spinal. Clin Trials, 2, 325-333.

Temple, R. (2005). Cum FDA ia în prezent decizii privind studiile clinice. Clin Trials, 2, 276-281.

Chow, SC şi Chang, M. (2008). Metode de proiectare adaptivă în studiile clinice - o revizuire. Orphanet J Rare Dis, 3, 11.

Gheorghiade, M., & Pang, PS (2009). Sindroame de insuficienţă cardiacă acută. J Am Coll Cardiol, 53, 557-573.

Gheorghiade, M., Zannad, F., Sopko, G., et al. (2005). Sindroame de insuficienţă cardiacă acută: starea actuală şi cadrul pentru cercetările viitoare. Circulation, 112, 3958-3968.

Gheorghiade, M., Abraham, WT, Albert, NM, et al. (2006). Tensiunea arterială sistolică la internare, caracteristicile clinice şi rezultatele la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă acută. JAMA, 296, 2217-2226.

Gheorghiade, M., Konstam, MA, Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele clinice pe termen scurt ale tolvaptanului, un antagonist oral al vasopresinei, la pacienţii spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă: studiile clinice EVEREST. JAMA, 297, 1332-1343.

Konstam, MA, Gheorghiade, M., Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele tolvaptanului oral la pacienţii spitalizaţi pentru agravarea insuficienţei cardiace: EVEREST Outcome Trial. JAMA, 297, 1319-1331.

111a. Allen, LA, Hernandez, AF, O'Conner, CM, et al. (2009). Puncte finale pentru studiile clinice în sindroamele de insuficienţă cardiacă acută. J Am Coll Cardiol, 53, 2248-2258.

Comitetul de Publicare pentru Investigatorii VMAC (Vasodilataţie în Managementul ICC acută). (2002). Nesiritidă intravenoasă vs nitroglicerină pentru tratamentul insuficienţei cardiace congestive decompensate: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1531-1540.

Follath, F., Cleland, JG, Just, H., şi colab. (2002). Eficacitatea şi siguranţa levosimendanului intravenos în comparaţie cu dobutamina în insuficienţa cardiacă severă cu debit scăzut (studiul LIDO): un studiu randomizat dublu-orb. Lancet, 360, 196-202.

Louis, A., Cleland, JG, Crabbe, S., et al. (2001). Actualizare studii clinice: CAPRICORN, COPERNIC, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECUPERARE şi RENAŞTERE şi caşexia şi colesterolul în insuficienţa cardiacă. Repere ale sesiunilor ştiinţifice ale Colegiului American de Cardiologie, 2001. Eur J Heart Fail, 3, 381-387.

McMurray, JJ, Teerlink, JR, Cotter, G., şi colab. (2007). Efectele tezosentanului asupra simptomelor şi rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută: studiile controlate randomizate VERITAS. JAMA, 298, 2009-2019.

Mebazaa, A., Nieminen, MS, Packer, M., şi colab. (2007). Levosimendan vs dobutamina pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată: studiul randomizat SURVIVE. JAMA, 297, 1883-1891.

Cleland, JG, Freemantle, N., Coletta, AP şi Clark, AL (2006). Actualizarea studiilor clinice de la American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE şi PROACTIVE. Eur J Heart Fail, 8, 105-110.

Hernandez, AF, O'Connor, CM, Starling, RC şi colab. (2009). Motivaţia şi designul Studiului Acut al Eficacităţii Clinice a Nesiritidei în Trialul de Insuficienţă Cardiică Decompensată (ASCEND-HF). Am Heart J, 157, 271-277.

Teerlink, JR (2003). Dispneea ca punct final în studiile clinice de terapii pentru insuficienţa cardiacă acută decompensată. Am Heart J, 145, S26-S33.

Coletta, AP şi Cleland, JG (2001). Actualizarea studiilor clinice: momentele principale ale sesiunilor ştiinţifice ale celui de-al XXIII-lea Congres al Societăţii Europene de Cardiologie—WARIS II, ESCAMI, PAFAC, RITZ-1 şi TIME. Eur J Heart Fail, 3, 747-750.

Hernandez, AF, Velazquez, EJ, Dullum, MK şi colab. (2006). Performanţa contemporană a procedurilor chirurgicale de restaurare ventriculară: date din baza de date naţională cardiacă a Societăţii Chirurgilor Toracici. Am Heart J, 152, 494-499.

Athanasuleas, CL, Buckberg, GD, Stanley, AWH şi colab. (2004). Restaurarea ventriculară chirurgicală în tratamentul insuficienţei cardiace congestive datorată dilataţiei ventriculare post-infarct. J Am Coll Cardiol, 44, 1439-1445.

Bourge, RC, Abraham, WT, Adamson, PB, et al. (2008). Studiu controlat randomizat al unui monitor hemodinamic continuu implantabil la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată: studiul COMPASS-HF. J Am Coll Cardiol, 51, 1073-1079.

Kaptchuk, TJ, Goldman, P., Stone, DA şi colab. (2000). Dispozitivele medicale au efecte placebo sporite? J Clin Epidemiol, 53, 786-792.

Rose, EA, Moskowitz, AJ, Packer, M., şi colab. (1999). Procesul REMATCH: justificare, design şi puncte finale. Evaluarea randomizată a asistenţei mecanice pentru tratamentul insuficienţei cardiace congestive. Ann Thorac Surg, 67, 723-730.

Neaton, JD, Normand, SL, Gelijns, A., et al. (2007). Proiecte pentru studiile dispozitivelor mecanice de sprijin circulator. J Card Fail, 13, 63-74.

Jourdain, P., Jondeau, G., Funck, F., et al. (2007). Terapia ghidată de peptide natriuretice din creier plasmatic pentru a îmbunătăţi rezultatul în insuficienţa cardiacă: Studiul multicentric STARS-BNP. J Am Coll Cardiol, 49, 1733-1739.

Cleland, JGF, Louis, AA, Rigby, AS, et al. (2005). Telemonitorizare noninvazivă la domiciliu pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu risc ridicat de internare recurentă şi deces: studiul Sistemului de management al reţelei transeuropene de îngrijire la domiciliu (TEN-HMS). J Am Coll Cardiol, 45, 1654-1664.

Shah, MR, O'Connor, CM, Sopko, G. şi colab. (2001). Studiu de evaluare a insuficienţei cardiace congestive şi a eficienţei cateterizării arterei pulmonare (ESCAPE): design şi justificare. Am Heart J, 141, 528-535.

Teerlink, JR (2008). Învăţarea punctelor COMPASS-HF: evaluarea monitorizării hemodinamice implantabile la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 51, 1080-1082.

Kasper, EK, Gerstenblith, G., Hefter, G., şi colab. (2002). Un studiu randomizat privind eficacitatea îngrijirii multidisciplinare la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă cu risc ridicat de readmisie în spital. J Am Coll Cardiol, 39, 471-480.

Zerhouni, EA (2005). Cercetarea biomedicală din SUA: ştiinţe de bază, translaţionale şi clinice. JAMA, 294, 1352-1358.

Anderson, JL, Horne, BD, Stevens, SM şi colab. (2007). Studiu randomizat de dozare de warfarină ghidată de genotip versus doza standard la pacienţii care iniţiază anticoagularea orală. Circulation, 116, 2563-2570.

Creşterea rapidă a cunoştinţelor medicale începând cu anii 1970 a creat multe progrese în tratamentul bolilor cronice, iar tratamentul bolilor cardiovasculare a fost în centrul acestei progrese. Din păcate, traducerea în timp util a acestui progres în îngrijirea de zi cu zi a pacienţilor cu tulburări cardiovasculare rămâne problematică. Dezvoltarea ghidurilor de practică a apărut ca o strategie majoră pentru optimizarea utilizării modalităţilor terapeutice noi şi existente, cu beneficii dovedite. Pentru a fi eficiente, aceste linii directoare trebuie nu numai să delimiteze clar care terapii sunt eficiente, ci şi să ia în considerare numeroasele aspecte practice necesare pentru implementarea completă a tratamentelor specifice în îngrijirea pacienţilor. Atunci când grupurile profesionale abordează aceste două probleme, atât arta, cât şi ştiinţa medicinei pot fi folosite pentru a obţine rezultate mai bune pentru pacienţi în bolile cardiovasculare asociate mult timp cu rate ridicate de mortalitate, morbiditate severă şi calitate slabă a vieţii.

Acest capitol descrie în detaliu aspectele teoretice ale dezvoltării ghidurilor şi discută modul în care acestea au evoluat începând cu 1990. Principiile şi metodele de dezvoltare a ghidurilor, care sunt strâns legate de mişcarea medicinei bazate pe dovezi, continuă să se schimbe pe măsură ce disciplina se maturizează. În plus, este examinat procesul prin care aceste principii şi metode abstracte sunt aplicate pentru a genera ghiduri de practică pentru o problemă clinică specifică, insuficienţa cardiacă.1-10 Revizuirea ghidurilor cheie pentru insuficienţa cardiacă ilustrează dificultăţile inerente în formularea unui document util din punct de vedere clinic pentru a traduce noile progrese în îngrijirea standard. Starea insuficienţei cardiace – un sindrom complex cu multe manifestări clinice şi alternative terapeutice care variază de la foarte bine stabilit la incert – este potrivită pentru abordarea ghidului.

## JUSTIFICAREA ORIENTĂRII

## DEZVOLTARE

### Justificare

Pot fi prezentate multe argumente pentru a justifica elaborarea ghidurilor de practică clinică. Trei argumente deosebit de convingătoare sunt următoarele: (1) Cunoştinţele medicale continuă să se acumuleze într-un ritm atât de rapid încât clinicienii individuali nu pot sintetiza rapid şi adecvat noile informaţii şi să adapteze strategii mai eficiente de îngrijire pentru numeroasele boli cu care se confruntă în practică; (2) sunt necesare standarde acceptate de îngrijire pentru ca şi cea mai simplă monitorizare a practicii să aibă

loc; şi (3) traducerea studiilor clinice în practica de zi cu zi este adesea dificilă din cauza lacunelor în cunoştinţele privind modul de aplicare a terapiilor în practica reală. Aceste trei justificări specifice pentru dezvoltarea ghidurilor de practică sunt discutate în detaliu, după cum urmează.

Creşterea rapidă a cunoştinţelor medicale, atât fiziologice, cât şi terapeutice, este de obicei recunoscută, dar efectele acestei creşteri rămân subapreciate. Apariţia constantă a noilor progrese în cunoştinţele medicale a creat aşteptarea că rezultatele bolii se vor îmbunătăţi nu numai într-un mod proporţional, ci şi rapid după dezvoltarea cercetării. Metode noi de îngrijire se dezvoltă simultan în multe domenii diferite şi astfel sarcina procesării noilor cunoştinţe medicale a devenit imensă. Practicanţii individuali nu pot sintetiza rapid aceste evoluţii în practica lor zilnică fără ajutor.

Frecvent, liniile directoare sunt folosite ca standarde pentru controlul calităţii sau al procesului; această aplicaţie a rămas controversată pentru mulţi furnizori de servicii medicale. O raţiune mai universal acceptată este aceea că un ghid de practică va accelera şi uniformiza aplicarea progreselor în îngrijirea medicală şi, astfel, va îmbunătăţi furnizarea şi rezultatele asistenţei medicale. Variaţia substanţială în practica medicală pentru acelaşi proces de boală în diferite zone geografice a fost recunoscută de mult timp.11 Această variaţie poate fi oarecum justificată pe baza diferenţelor regionale adevărate în exprimarea unei stări clinice. Cu toate acestea, o analiză atentă a datelor de utilizare versus profilul clinic sugerează că o mare parte din variaţia existentă nu poate fi luată în considerare pe această bază. Ghidurile bine pregătite oferă o bază excelentă pentru standardele de îngrijire în procesul de monitorizare.

Mulţi clinicieni cred că numai rezultatele studiilor clinice sunt suficiente pentru a dicta standarde de practică şi pentru a oferi o justificare adecvată.

**CASETA 40-1 Ipotezele inerente care stau la baza Ghidurilor de practică**

Trebuie luate decizii clinice.

Lipsa de acţiune nu este o opţiune

Cursul corect de acţiune nu este uşor evident

Există o metodă rezonabil de validă pentru a aborda baza de cunoştinţe şi a evalua dovezile medicale.

Există date dincolo de studiile clinice randomizate care îmbunătăţesc luarea deciziilor medicale.

Incertitudinile rămân în ceea ce privește abordările de tratament după revizuirea totalității dovezilor medicale. Opinia expertului are un rol în deciziile de management.

Trebuie să fie disponibili experți cu interes și angajament față de problema clinică și procesul de ghidare.

și direcția pentru implementarea noilor terapii (vezi capitolul 39). Cu toate acestea, așa cum se subliniază în detaliu în această revizuire, traducerea progreselor în cunoștințele medicale în schimbări în practica clinică este destul de complexă pentru multe afecțiuni. Multe considerații dincolo de interpretarea unui anumit studiu clinic ca pozitiv sau negativ intră în joc. Ghidurile de practică oferă o strategie pentru a reduce decalajul dintre rezultatele studiilor clinice și implementarea noilor modalități terapeutice în practica comunitară.

Ipoteze inerente

Crearea acestor documente de poziție poate fi justificată în mod convingător; cu toate acestea, fezabilitatea dezvoltării unui ghid de practică valid și util depinde de anumite presupuneri inerente care sunt adesea la fel de mult un sistem de convingeri ca și fapte verificabile (Caseta 40-1). Dacă aceste ipoteze sunt îndeplinite sau nu, depinde de starea clinică luată în considerare. Orientările sunt cel mai justificate (1) atunci când anumite decizii trebuie luate în mod clar cu privire la specificul îngrijirii pacientului și (2) atunci când potențialele abordări ale îngrijirii sunt fie sigure (necesită adoptare pe scară largă) fie incerte (necesită clarificare). Orientările de practică oferă o utilitate deosebită pentru procesele bolii care au consecințe grave asupra sănătății individuale și publice, în care neacționarea are consecințe evidente. Trebuie să existe o metodă acceptabilă de evaluare a dovezilor medicale legate de starea bolii. Datele privind opțiunile terapeutice ar trebui să fie mai complexe decât studiile clinice riguroase care sunt ușor de interpretat. Experții care se concentrează pe studiul și îngrijirea problemei clinice și care pot acționa cu integritate independentă trebuie să fie disponibili pentru a executa procesul de ghidare. Aceste ipoteze de bază par a fi valabile pentru sindromul insuficienței cardiace.

ROLUL MEDICINII BAZATE PE DOAVE

Din 1990, medicina bazată pe dovezi a evoluat ca o alternativă semnificativă la abordările tradiționale de luare a deciziilor medicale și a devenit o bază critică a metodelor de dezvoltare a ghidurilor.12 Luarea deciziilor medicale tradiționale implică cu siguranță utilizarea principiilor științifice, inclusiv baza patofiziologică a bolii și integrează experiența clinică cu rezultatele studiilor clinice, în special ale studiilor randomizate. În ciuda elementelor comune cu medicina bazată pe dovezi, abordările tradiționale ajung la deciziile terapeutice într-un mod fundamental diferit, pe baza evaluării avantajelor și dezavantajelor în întâlnirile individuale cu pacienții. O astfel de luare a deciziilor ad-hoc nu decurge dintr-un plan luat în considerare în prealabil și nu este o consecință a unei abordări predefinite; în schimb, apare spontan. În schimb, medicina bazată pe dovezi subliniază necesitatea ca deciziile medicale să se bazeze pe cele mai bune date științifice, în special rezultate din studiile controlate randomizate și studiile observaționale sistematice, care sunt de obicei

dincolo de experienţa individuală a medicului.13 Dar unde se încadrează experienţa clinică şi pacientul individual în luarea deciziilor privind medicina bazată pe dovezi? Interesant, chiar şi o examinare superficială a lucrărilor cheie pregătite în timpul dezvoltării acestei discipline relevă importanţa aplicării „cele mai bune dovezi" cu privire la particularităţile şi particularităţile cazului individual.14-15 Poate că cea mai bună modalitate de a rezolva această fuziune aparentă a două abordări contradictorii este să recunoaştem că medicina este o ştiinţă aplicată mai degrabă decât o ştiinţă naturală.10,17. optimizat.18

Medicina bazată pe dovezi a fost legată de dezvoltarea ghidurilor încă de la începutul acestei discipline, în măsura în care principiile acestei abordări se aplică nu numai acţiunilor medicilor individuali, ci şi creării de politici de practică sau documente codificate pentru definirea managementului pacientului.19 Archie Cochrane, printre mulţi alţi autori, a recunoscut că sunt necesare metode formale pentru a evalua studiile multiple ale aceluiaşi aspect medical bazat pe dovezi şi revizuiri medicale importante20. medicina.21 După cum era de aşteptat, accentul pus pe medicina bazată pe dovezi pe analiza obiectivă a rezultatelor studiilor clinice randomizate şi pe aderarea generală la metodele formalizate a creat conflicte în ceea ce priveşte calitatea ghidurilor de practică care au fost elaborate.22-23 O discuţie detaliată a naturii dovezilor medicale este prezentată mai târziu în acest capitol; dezbaterea furnizează cu privire la valoarea relativă şi, chiar şi pentru unii clinicieni, utilitatea anumitor forme de evidenţă medicală. Abordările tradiţionale depind în mare măsură de datele observaţionale care au contaminat această formă de dovezi pentru mulţi clinicieni. Un punct conceptual major se referă la specificarea naturii datelor observaţionale sau nerandomizate care sunt evaluate. În mod tradiţional, luarea deciziilor depinde în mare măsură de datele personale de observaţie care sunt rareori colectate sistematic sau printr-o metodă prospectivă, nu sunt supuse unei analize statistice riguroase, ghidate de obiective prestabilite şi nu sunt replicate în niciun mod formal. Dacă sunt aplicate metode riguroase în colectarea datelor observaţionale, totuşi, se pot obţine informaţii substanţiale despre eficacitatea medicamentelor, iar rezultatele abordărilor randomizate şi nerandomizate sunt adesea complementare şi aditive la utilizarea terapiilor la pacienţi reali.24-29 Conceptele unui studiu clinic practic şi designul de cohortă restrâns oferă exemple noi de metode de proiectare a liniilor directoare ale medicinei bazate pe dovezi30, care pot avansa. organismele continuă să abordeze potenţialele probleme metodologice şi să exprime în mod eficient contraargumentele în încercarea de a echilibra tensiunile şi conflictele inerente descrise anterior34,35.

## PROCESUL DE DEZVOLTARE A GHIDULUI

### Rolul experţilor

Ghidurile sunt elaborate de grupuri de indivizi hotărâţi, consideraţi a fi experţi într-o anumită problemă clinică; adică au abilităţi şi cunoştinţe speciale dobândite din formare şi experienţă legate de focalizarea clinică a dezvoltării ghidurilor. Experţii sunt identificaţi pe baza realizărilor vizibile, cum ar fi publicarea activităţilor clinice şi de cercetare legate de o experienţă clinică largă.

Experţii dintr-un grup influenţează fiecare aspect al dezvoltării ghidului. Unele dintre rolurile lor cheie includ definirea focusului clinic al ghidului, delimitarea dovezilor specifice care trebuie luate în considerare, oferirea accesului la date cheie care ar putea să nu fie publicate sau raportate complet, crearea unei sinteze a

Experţii trebuie să definească domeniul de aplicare al problemei clinice care urmează să fie studiată în funcţie de experienţa lor clinică şi de sensul lor asupra aspectelor importante ale problemei. Experţii garantează CH 40 acces la cea mai largă bază de cunoştinţe posibilă. Dovezile medicale publicate dintr-o varietate de surse sunt adesea incomplete. Rezultatele negative ale studiilor clinice ar putea să nu fie scrise sub formă de manuscris sau acceptate, mai ales în timp util, chiar dacă sunt pregătite pentru publicare. Detaliile privind constatările negative importante pot fi disponibile numai prin intermediul experţilor. În unele cazuri, aspectele critice ale studiilor clinice importante nu sunt reprezentate în mod adecvat în publicaţiile studiilor. Accesul la aceste informaţii poate fi limitat la liderii de opinie.

Experţii sintetizează dovezile disponibile într-un mod care nu poate fi făcut de neexperti. Ei evaluează plauzibilitatea biologică a unei anumite terapii. Plauzibilitatea biologică este un determinant important al greutăţii finale a dovezilor sau al puterii concluziei pentru o anumită strategie terapeutică. Deşi eficacitatea medicamentului pentru bolile cardiovasculare nu este în mod obişnuit înţeleasă cu precizie, unei terapii bazate pe o teorie fiziopatologică de bază bine stabilită i se acordă mai mult sprijin. Opinia experţilor trebuie să abordeze în special lacunele în dovezile terapeutice, deoarece pentru multe aspecte importante ale îngrijirii pacienţilor, chiar şi datele de cohortă nu sunt disponibile. Dovezile din opinia experţilor corect construite sunt indispensabile pentru transpunerea dovezilor ştiinţifice în practica clinică reală. Experţii sunt responsabili pentru tonul şi efectul documentului final al ghidului. Capacitatea lor de a crea o publicaţie convingătoare, alfabetizată, uşor de utilizat, cu caracter practic, bazată pe o bază ştiinţifică solidă, este crucială.

Prezentare generală asupra dezvoltării ghidului

Numeroşi paşi sunt implicaţi în dezvoltarea şi implementarea unui ghid de practică (Caseta 40-2). Punctele cheie ale acestui proces sunt discutate după cum urmează, atât ca concepte abstracte, cât şi prin exemple concrete din experienţa dobândită în dezvoltarea ghidului de practică al Societăţii de Insuficienţă Cardiacă din America (HFSA)7.

Pasul iniţial este definirea domeniului de aplicare a problemei clinice specifice. Această primă parte a procesului este de obicei problematică, iar finalizarea ei cu succes ar trebui să fie obiectivul iniţial al grupului de orientare. De exemplu, insuficienţa cardiacă este un sindrom cu un număr de manifestări clinice distincte şi procese fiziopatologice care necesită multe strategii de tratament diferite care sunt stabilite în grade diferite. Resursele disponibile, caracterul adecvat al dovezilor pentru anumite aspecte ale procesului bolii şi probabilitatea dezvoltării unui consens pot determina domeniul de aplicare al ghidului.

Ghidul inițial HFSA, publicat în 1999, a avut un accent restrâns concentrându-se pe tratamentul farmacologic

**CASETA 40-2 Etape în elaborarea unui ghid de practică**

Determinarea domeniului de aplicare al ghidului de practică

Identificarea dovezilor medicale relevante pentru ghid Specificarea tipului de dovezi şi ponderea relativă a dovezilor Formularea puterii dovezilor în recomandări Stabilirea justificării terapeutice pentru terapiile recomandate

Formularea puterii recomandărilor pentru terapii specifice Crearea unui document, inclusiv stabilirea structurii Dezvoltarea unui proces de revizuire a documentului Diseminarea ghidului de practică

Determinarea ciclului de viaţă al documentului de disfuncţie ventriculară stângă cronică, simptomatică. Alte subseturi distincte ale sindromului clinic de insuficienţă cardiacă (adică insuficienţă cardiacă acută, decompensată şi „disfuncţie diastolică") nu au fost luate în considerare. După acest prim efort, HFSA a finalizat elaborarea unui al doilea ghid de practică cuprinzător, care a inclus majoritatea aspectelor legate de insuficienţa cardiacă şi a fost publicat în 2006. Conţinutul ghidului evoluează atunci când organismul care dă comanda este o societate, iar această continuitate şi progresie sunt punctele forte ale ghidurilor de practică dezvoltate de astfel de grupuri.

Al doilea pas esenţial în elaborarea ghidului este identificarea dovezilor cheie care trebuie luate în considerare la formularea documentului. În cazul ghidului HSFA, acest proces depindea în mare măsură de membrii comitetului implicaţi. Alte grupuri de ghidare au fost mai complexe, constând din membri ai comitetului în echipă cu un personal de cercetare pentru a se asigura că este produsă o revizuire mai formală şi sistematică a tuturor dovezilor disponibile.36 Eforturile sistematice ajută la asigurarea completităţii şi adecvării procesului de revizuire. Evaluările sistematice pot fi un proces costisitor şi sunt probabil cel mai bine direcţionate către zone specifice cu date deosebit de bogate sau complexe. Personalul de cercetare dedicat asociat cu comitetul sau organizaţiile de cercetare contractuale este, în general, esenţial pentru procesul de revizuire sistematică. Cu toate acestea, responsabilitatea interpretării rezultatelor oricărei revizuiri sistematice revine în cele din urmă experţilor clinici însărcinaţi să elaboreze ghidul.

Al treilea pas implică stabilirea unei strategii de evaluare a cunoştinţelor medicale privind tratamentele şi planurile de îngrijire care pot fi aplicate unei anumite afecţiuni. S-au depus eforturi substanţiale pentru a defini rolul pe care ar trebui să îl joace anumite tipuri de dovezi şi pentru a stabili reguli pentru a evalua calitatea dovezilor disponibile.

Al patrulea pas al elaborării ghidului se referă la procesul de redactare şi revizuire a ghidului înainte de acceptarea acestuia de către organismul de comandă. Elaborarea unui document scris este partea esenţială a acestei etape. Acesta oferă un mecanism de precizie a

gândirii şi un mijloc de a obţine o revizuire atentă, critică şi rafinare a problemelor controversate şi problematice. În mod ideal, în această etapă importantă, schimburile între evaluatori într-un proces punct şi contrapunct pot fi aplicate la aspecte specifice ale ghidului pentru a clarifica şi a îmbunătăţi în continuare documentul final. Stilul şi limbajul referitor la recomandările specifice trebuie să fie consecvente. Acest aspect al procesului de ghidare necesită forţă de muncă, în măsura în care procesul de scriere este dificil şi ar trebui să fie efectuat de experţii din domeniul sănătăţii din comitetul de ghidare sau grupul de redactare.

Evaluările interne şi externe solide în timpul finalizării ghidului de practică sunt, de asemenea, cruciale. Evaluatorii pot fi externi comitetului sau organizaţiei, iar comentariile lor pot fi asimilate într-o măsură variabilă. Aceşti recenzori oferă perspective noi şi o expertiză adăugată procesului de dezvoltare. Perspectivele diferite oferă de obicei echilibru şi concentrare efortului. În procesul de ghidare al HFSA, consiliul executiv al organizaţiei a servit ca evaluatori primari (Figura 40-1). Acest lucru a permis integrarea unei cantităţi substanţiale de expertiză şi experienţă suplimentară în ghidul final. Cu toate acestea, recenziile limitate în cadrul organizaţiei care a comandat ghidul pot avea anumite limitări legate de părtinirile grupului. Atât revizuirea organizaţională internă, cât şi perspectivele medicale diferite ale experţilor externi constituie cea mai bună abordare.

Al cincilea pas în elaborarea şi implementarea ghidului este diseminarea documentului. Sunt disponibile multe căi, iar expunerea media ar trebui să fie diversă. Orientările cuprinzătoare sunt de obicei lungi în format complet, dar pot fi condensate într-o serie de carduri de buzunar şi puse la dispoziţie online prin link-uri hipertext de la recomandări la secţiuni de fundal pentru a furniza mai multe detalii şi materiale de referinţă. Documentele bazate pe web care pot fi descărcate pe dispozitive de calcul portabile au devenit populare; ei

**CASETA 40-3 Procesul de evaluare a dovezilor medicale pentru a stabili un ghid de practică**

Definiţi
punctul de plecare -
Domeniul de activitate

recenzie.

prezintă oportunitatea de utilizare la punctul de îngrijire şi uşurează căutarea unor informaţii specifice.

Un alt aspect important al procesului de elaborare a ghidului se concentrează pe minimizarea impactului pe care conflictele de interese îl pot avea asupra formării documentului ghid. Deşi conflictele de interese s-au concentrat în mod corect pe probleme financiare, ele pot apărea din mai multe motive şi ar trebui să includă orice tip de părtinire individuală care va face neobiectivă evaluarea dovezilor medicale sau declararea recomandărilor. Informaţiile referitoare la sursele de sprijin, fie personale sau în scopuri de cercetare, ar trebui colectate periodic în timpul procesului de dezvoltare şi disponibile pentru control după publicarea documentului. Membrii individuali ai grupului de orientare ar trebui să fie cei mai conştienţi de potenţiale conflicte şi ar trebui să se retragă de la aspectele dezvoltării ghidului în care cred că ar putea fi părtinitori. Prezenţa unui anumit grad de conflict de interese este inevitabilă din cauza componenţei necesare a grupurilor de orientare. Recunoaşterea potenţială şi conştientizarea potenţialului de conflicte de interese sunt esenţiale.

Etapa finală a dezvoltării ghidului se referă la ciclul de viaţă al documentului produs. În cele mai multe cazuri, este avantajos ca ghidul să evolueze ca un document „viu", al cărui revizuiri ulterioare se bazează pe noi progrese în cunoştinţe şi pe răspunsurile practicienilor care încearcă să folosească ghidul în practica de zi cu zi. De exemplu, din cauza noilor cunoştinţe despre insuficienţa cardiacă din studiile clinice randomizate în desfăşurare şi alte cercetări, informaţiile despre noile progrese trebuie să fie încorporate în documentele ghid. Chiar şi o revizuire anuală a aspectelor critice ale ghidului pentru insuficienţa cardiacă nu este nerealistă, având în vedere ritmul noilor progrese. Elaborarea unui document „viu" a devenit în mod clar un obiectiv major pentru societăţile care formulează linii directoare pentru insuficienţa cardiacă, dar este necesar un angajament substanţial din partea membrilor societăţii pentru a-l susţine.

ABORDĂRI ALE DOVENTELOR MEDICALE

Revizuirea dovezilor medicale pentru eficacitatea tratamentelor

Tipuri de dovezi disponibile

Revizuirea critică a datelor din studiile clinice

Integrarea opiniilor experţilor

Dincolo de pozitivitatea sau negativitatea dovezilor

Gradul de pozitivitate sau negativitate

Replicare

Plauzibilitatea biologică

Totalitatea dovezilor

Determinarea gradului de justificare terapeutică

Eficacitate

Siguranţă

Tolerabilitate

Practicitate

Justificare

Abordare bazată pe dovezi a utilizării practice a terapiei

Dozare

Monitorizarea efectelor secundare şi a eficacităţii

Durata terapiei

Ajustarea prescripţiilor concomitente

experienţă iterativă cu formularea ghidurilor şi o mai bună definire a aspectelor cheie.39-41 Acest proces complex poate fi subdivizat într-o serie de elemente critice: (1) metoda de identificare a dovezilor cheie şi de determinare a tipurilor şi punctelor forte ale dovezilor de interes, (2) evaluarea validităţii ştiinţifice a fiecărei dovezi analizate şi (3) construirea unei strategii pentru cântărirea diferitelor tipuri de dovezi sau a unei anumite intervenţii în favoarea unei concluzii sau a unei anumite intervenţii eutice. Aceste trei etape majore sunt discutate în detaliu după cum urmează, astfel încât nuanţele inerente acestei părţi a procesului de ghidare să poată fi înţelese mai bine.

Identificarea dovezilor

Sunt utilizate o varietate de tehnici pentru a identifica dovezile medicale cheie care trebuie revizuite în procesul de ghidare. Disponibilitatea pe scară largă a bazelor de date computerizate ale literaturii medicale (de exemplu, PubMed) care pot fi căutate într-o manieră organizată a facilitat acest proces. Căutările în literatură sunt concepute pentru a identifica articole sau rapoarte cheie prin utilizarea termenilor de căutare adecvaţi. Cu toate acestea, alte metode de identificare a dovezilor sunt esenţiale pentru a completa acest proces. Recenziile referinţelor compilate pentru articole cheie sau rapoarte ale studiilor şi altor cercetări clinice pot fi surse suplimentare de dovezi. Membrii grupului de redactare a ghidurilor ar trebui să examineze rezultatele căutărilor efectuate şi să ofere informaţii, deoarece pot cunoaşte referinţe suplimentare importante.

Tipuri de dovezi

Unele detalii referitoare la tipurile specifice de dovezi aplicabile la elaborarea ghidurilor de practică şi atribuirea meritului relativ pentru aceste dovezi sunt de interes (Tabelul 40-1). Dovezile derivate din studiile de cohortă sunt din ce în ce mai consultate în elaborarea ghidului, deoarece acumularea de date din studiile clinice permite comitetelor de ghid să

abordeze problemele importante în practică, mai degrabă decât obiectivul principal al muncii de studiu. Studiile de cohortă constau atât în analize de subgrup prospective, cât şi retrospective ale studiilor clinice, analize caz-control sau tendinţă în care sunt utilizate subseturi de populaţii din studii, precum şi analize ale studiilor doză-răspuns care pot implica toată sau o parte din populaţia din studiile clinice. Acest tip de dovezi au fost bine recunoscute

limitări inerente. Studiile de acest tip sunt de obicei de natură post-hoc şi implică subgrupuri ale populaţiei de studiu care nu au fost create printr-un proces aleatoriu. Ori de câte ori este posibil, aceste analize ar trebui să se bazeze pe ipoteze pre-hoc. Stratificarea prospectivă a procesului de randomizare poate fi inclusă pentru a ajuta la asigurarea echilibrului pentru comparaţiile anticipate de subgrup sau pentru a evita părtinirea în compararea terapiei. Adesea se efectuează o serie de analize de subgrup; acest lucru creşte potenţialul pentru o descoperire întâmplătoare care rezultă din erori care apar din testarea ipotezelor multiple. În plus, există adesea probleme legate de puterea unor astfel de studii de a detecta diferenţele de tratament şi de generalizarea oricăror rezultate pozitive sau negative. În ciuda acestor limitări, studiile din această categorie au adesea o influenţă semnificativă asupra dezvoltării ghidurilor, deoarece abordează probleme de mare importanţă clinică care adesea nu pot fi rezolvate pe baza datelor clasice ale studiilor clinice randomizate. În loc să se bazeze doar pe opinia experţilor, dezvoltatorii de ghiduri pot folosi analizele de cohortă ca o modalitate oficială de a aborda unele dintre aceste probleme.

Dovezile observaţionale pot lua forma unor studii epidemiologice sau a opiniilor experţilor. Studiile epidemiologice, prin definiţie, nu pot stabili relaţia dintre un anumit tratament şi orice efecte benefice sau dăunătoare. Cu toate acestea, aceste studii pot sugera puterea asocierii dintre un anumit tratament şi rezultatele clinice importante (vezi şi Capitolul 22). Opinia experţilor, discutată mai târziu în acest capitol, este o altă formă de date observaţionale care alcătuieşte corpul de dovezi luate în considerare în procesul ghidului. Este de obicei o parte critică a oricărui ghid care are merit în practica clinică. Documentul de orientare ar trebui să identifice în mod clar natura dovezilor pentru recomandări specifice, astfel încât acele domenii acoperite de opinia experţilor să poată fi identificate în mod clar.

Puterea dovezilor

Documentul ghidului de practică ar trebui să indice puterea dovezilor pentru fiecare recomandare specifică prin utilizarea unui sistem de clasificare similar cu cel prezentat în Tabelul 40-1. Acest lucru permite practicienilor să înţeleagă mai bine natura dovezilor care stau la baza anumitor recomandări. Caracterizarea precisă a puterii dovezilor este clasificată prin analiza experţilor şi variază într-o oarecare măsură între ghiduri. Unele ghiduri de practică sunt mai conservatoare în ceea ce priveşte criteriile de calificare a dovezilor cel mai înalt (nivelul de forţă al dovezilor A din Tabelul 40-1); sunt necesare cel puţin două studii clinice pozitive pentru a atinge acest nivel de dovezi. Pe măsură ce se

acumulează experienţa cu aplicarea liniilor directoare, va fi mai clar dacă sistemul actual este corect în prezicerea tendinţelor pe termen lung în terapia acceptată şi noile cunoştinţe despre tratamente.

## Interpretarea studiilor clinice randomizate

S-a depus mult efort în dezvoltarea unor criterii specifice prin care ar trebui evaluate studiile randomizate. Modul în care sunt raportate studiile trebuie revizuit în detaliu. Designul studiului a fost raportat prospectiv? Sunt metodele statistice complet detaliate şi au fost urmate în analiza datelor din studiu? Au fost datele cheie dezvăluite în raportul primar sau pivot al rezultatelor studiului?

## Probleme specifice analizei statistice

O descriere completă a problemelor legate de analiza statistică a datelor din studiile clinice depăşeşte scopul acestui capitol. Cu toate acestea, mai multe puncte par să apară frecvent atunci când datele din studii specifice sunt utilizate pentru elaborarea ghidurilor. O întrebare cheie este dacă un studiu şi-a îndeplinit obiectivul principal. Pozitivitatea, aşa cum este definită în planul analitic pentru studiu, ar trebui să fie determinată în mod clar din raportul studiului. Deşi pot apărea controverse cu privire la definiţia matematică a semnificaţiei statistice, designul studiului clinic ar trebui să permită determinarea rapidă a obiectivului primar şi a nivelului de semnificaţie specificat pentru atingerea obiectivului primar. Unele studii privind insuficienţa cardiacă au prezentat mai multe obiective primare, identificate fie prospectiv, fie retrospectiv. Obiectivele primare multiple necesită o anumită decizie cu privire la distribuţia valorilor probabilităţii necesare pentru a minimiza tipul I sau o eroare la nivelul $P < .05$.

O altă preocupare importantă este interpretarea rezultatelor referitoare la obiectivele secundare, cum ar fi spitalizarea pentru agravarea insuficienţei cardiace. Acestea sunt adesea de interes semnificativ, ca în cazul stării de prevenire a studiului Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) şi sunt traduse în recomandări ghid, chiar dacă obiectivul principal al studiului nu a fost îndeplinit. Consecvenţa rezultatelor favorabile pentru obiectivele secundare este, de asemenea, importantă. De exemplu, numărul total de spitalizări poate fi neafectat sau crescut, în timp ce spitalizările legate de insuficienţă cardiacă sunt reduse.

## Limitările studiilor clinice randomizate pozitive

Alte aspecte decât rezultatul dihotomic al unui studiu trebuie luate în considerare atunci când rezultatele unui anumit studiu clinic sunt utilizate în practica de zi cu zi. Două aspecte importante de luat în considerare sunt dimensiunea eşantionului şi generalizarea rezultatelor studiului.

Studiile clinice la scară largă cu multe evenimente oferă, în general, cele mai precise dovezi pentru elaborarea ghidurilor, în special pentru evaluarea efectului terapiilor asupra obiectivelor, cum ar fi mortalitatea şi morbiditatea. Studiile ale căror proiecte necesită un

număr specificat de evenimente, mai degrabă decât realizarea unei dimensiuni prespecificate a eşantionului, care se bazează pe estimări ale ratelor de evenimente, au mai multe şanse să atingă acest obiectiv. Numeroase studii cu insuficienţă cardiacă de dimensiuni mici până la moderate au dat rezultate care nu au fost replicate de studii suplimentare mai mari. Au fost oferite diverse explicaţii pentru acest eşec de a replica studiile iniţiale. Aceste explicaţii, totuşi, au întărit în mod esenţial conceptul că un număr mare de evenimente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt necesare pentru a se asigura că o constatare pozitivă asupra obiectivelor de mortalitate şi morbiditate nu este falsă.

Studiile clinice implică întotdeauna pacienţi selectaţi dintr-o populaţie cu diagnosticul unei anumite boli sau sindrom. Prejudecăţile de selecţie iau mai multe forme şi pot restricţiona semnificativ implicaţiile rezultatelor pozitive ale studiului. Criteriile de includere şi excludere pot avea ca rezultat o populaţie de studiu prea restrânsă pentru a avea aplicabilitate clinică largă. Deşi procesul de screening nu este în general bine raportat, este important să se revizuiască ceea ce a fost folosit pentru a obţine populaţia studiată, precum şi criteriile de includere şi excludere. Cerinţele pentru un anumit grad de boală sau absenţa unor factori comorbidi specifici sunt tipice şi pot restricţiona aplicarea rezultatelor studiului. Procesul de monitorizare necesar pentru asigurarea siguranţei este un alt aspect care poate influenţa generalizarea rezultatelor studiului. Din cauza preocupărilor legate de generalizare, în ciuda pozitivităţii rezultatelor specifice ale studiilor,

Cântărirea dovezilor: Ierarhia valorii relative

În mod tradiţional, procesul de cântărire a dovezilor începe cu dezvoltarea unei ierarhii privind validitatea ştiinţifică şi valoarea diferitelor tipuri de dovezi medicale. Aceasta permite evaluarea obiectivă a ponderii relative a argumentelor pro şi împotriva unui anumit tratament.42 Rezultatele studiilor clinice randomizate continuă să li se acorde cel mai înalt rating dintre tipurile de dovezi disponibile. Cu toate acestea, limitările cunoscute ale rezultatelor din studiile clinice şi valoarea altor tipuri de dovezi au determinat elaborarea ghidurilor să se angajeze într-un proces mult mai complex în ceea ce priveşte evaluarea dovezilor medicale. Acest proces este probabil cel mai bine descris ca o integrare a multor tipuri de dovezi, inclusiv opinia experţilor care are ca rezultat formularea unui consens în sprijinul sau împotriva anumitor terapii sau strategii de management.

Opinia expertului ca dovadă

Valoarea opiniei experţilor a dovezilor utile în elaborarea ghidului rămâne un punct de controversă. Pentru critici, opinia experţilor este pur şi simplu o altă formă de dovezi observaţionale derivate din munca clinică în îngrijirea zilnică a pacientului. Această experienţă este supusă părtinirilor şi limitărilor cunoscute ale experienţei practicienilor individuali care îngrijesc un număr mic de pacienţi într-un anumit cadru de practică. Pentru susţinătorii opiniei experţilor, acest tip de dovezi reprezintă sinteza complexă a expertului a fiziopatologiei bolii, studiul direct al pacienţilor şi schimbul de experienţă şi idei cu colegii. În mod ideal, natura experienţei de îngrijire a pacientului pentru majoritatea experţilor ar trebui să fie fundamental diferită de cea a practicienilor individuali din majoritatea

instituţiilor de îngrijire. Experţii clinici ar trebui să aibă o experienţă substanţială, derivată din îngrijirea directă pentru mulţi pacienţi, care este punctul central al ghidului de practică în curs de dezvoltare. În plus, ca lideri de gândire sau de opinie, ei ar trebui să fie expuşi experienţelor multor practicieni într-o varietate de medii de practică. Prin contactul cu numeroşi furnizori de servicii medicale care pot trimite sau discuta cazurile pacienţilor cu aceştia, experţii pot întâmpina probleme rare de siguranţă şi pot evalua eficacitatea anumitor tratamente într-un spectru foarte larg de cazuri.

Procesul de ghidare necesită o echipă de experţi care acţionează în comun, nu o serie de indivizi izolaţi. În cel mai bun caz, opinia experţilor este construită din experienţa multor experţi implicaţi în elaborarea ghidului. Când membrii comitetului lucrează împreună, experienţa lor colectivă este mai puternică decât cea a unui practician individual. Atunci când experienţa compozită a experţilor favorizează sau nu în mod constant o anumită terapie, dovezile sunt puternic ponderate.

Includerea dovezilor bazate pe opinia experţilor stabileşte scena pentru potenţiale conflicte între evaluările subiective ale experţilor şi dovezile obiective din studii şi alte date. Aceste conflicte par să ia două forme. Una se referă la evaluarea rezultatelor studiilor clinice de către experţi. În cazuri particulare, defectele pot fi evidente pentru un expert şi nu pentru altul. Rezervele cu privire la generalizarea rezultatelor studiilor şi lacunele în cunoştinţe lăsate de datele studiului pot diferi între membrii grupului. A doua zonă de conflict potenţial se referă la experienţa expertului cu anumite terapii din propria practică. În circumstanţe ideale, evaluarea valorii clinice de către experţii grupului este congruentă cu cea mai înaltă calitate a dovezilor obiective disponibile, de obicei rezultatele studiilor clinice randomizate. Astfel, punctul de vedere al expertului asupra valorii unei terapii în practica zilnică în afara limitelor unui studiu clinic şi a potenţialelor implicaţii ale rezultatelor studiului pentru îngrijirea pacientului este contrastată cu abordarea bazată pe dovezi.

Când opinia subiectivă a experţilor nu este congruentă cu mai multe dovezi ştiinţifice obiective, fie pro sau împotriva unei terapii, cum se rezolvă discrepanţa? Opinia subiectivă ar trebui să se concentreze pe argumente convingătoare bazate pe probleme potenţiale cunoscute cu dovezi obiective. Din păcate, nu există reguli absolute CH 40 pentru a elimina rezultatele studiului sau pentru a decide că limitările studiului sunt suficiente pentru a contracara un rezultat statistic pozitiv în mod tradiţional. Majoritatea liniilor directoare au scopul de a rezolva aceste probleme foarte dificile printr-o opinie consensuală a membrilor panelului implicaţi. Strategiile pentru a ajunge la un consens asupra recomandărilor bazate pe opinia experţilor nu sunt bine definite. Cu toate acestea, o discuţie deschisă şi dinamică pare crucială pentru a preveni ca un consens să fie condus de unul sau mai mulţi experţi cu opinii puternice. Lucrul din documente scrise facilitează acest proces şi oferă oportunitatea de a primi feedback grupului. Atunci când opinia experţilor ajunge la un consens puternic, aceasta poate trece peste rezultatele pozitive sau negative din probe de orice tip (inclusiv a. date din studiile clinice individuale). În schimb, dovezile = în câteva cazuri pot fi atât de controversate încât împiedică obţinerea consensului. Când nu se poate ajunge la un consens clar, o acţiune este de a prezenta mai mult de o abordare posibilă cu privire la aplicarea unei

anumite terapii. Acest lucru poate lua forma unui raport majoritar-minoritate sau forma a două alternative evaluate în mod egal de juriu. Abordarea problemelor controversate este esenţială pentru succesul practic al unui ghid, deoarece luptele întâmpinate de panel vor fi ca cele cu care se confruntă clinicienii în practica lor de zi cu zi. O credinţă inerentă procesului de ghidare este că judecata luată în considerare de către experţi credibili în aceste domenii controversate este mai probabil să fie corectă decât deciziile ad-hoc luate „la faţa locului" de către medici în practică. Ş.

c

n>

EFICACITATE ÎN CONTEXT MAI larg

Presa care raportează descoperiri medicale noi, precum şi practicienii individuali, se concentrează adesea doar pe dacă rezultatele unui studiu au fost interpretate ca pozitive sau negative. Evaluarea datelor din studiu în elaborarea ghidurilor de practică ar trebui să depăşească dacă rezultatele îndeplinesc o anumită definiţie statistică a semnificaţiei pentru obiectivul principal al studiului. Elementele suplimentare analizate din datele din studiile clinice tind să perfecţioneze şi să clarifice rezultatele studiului.43 Elementele majore din acest proces de evaluare includ de obicei (1) obiectivele studiate, (2) gradul de pozitivitate sau negativitate a rezultatelor studiului, (3) dacă constatările cheie au fost replicate de alte lucrări sau dacă studiul a fost realizat pe baza rezultatelor unei serii de studii şi (4) susţinerea totală a studiilor sau a dovezilor4. contraindicarea unei anumite terapii.

Obiectivele studiate

Pentru insuficienţa cardiacă, puterea recomandării a avut tendinţa de a fi influenţată semnificativ de efectul pe care terapiile îl au asupra morbidităţii şi mortalităţii. Medicamentele sau procedurile care reduc riscul acestor rezultate sunt recomandate cu tărie, în timp ce terapiile care reduc doar simptomele şi îmbunătăţesc calitatea vieţii primesc mai puţin sprijin. Această orientare poate fi atribuită efectului profund pe care insuficienţa cardiacă îl are asupra acestor evenimente clinice de interes major. În plus, unii clinicieni percep că aceste obiective, în special mortalitatea, au avantajul obiectivităţii necesare pentru a stabili în mod clar eficacitatea chiar şi în cadrul studiilor clinice controlate. Alte obiective, cum ar fi scorurile simptomelor sau calitatea vieţii, sunt suficient de subiective pentru a face măsurarea dificilă. Instrumentele utilizate pentru cuantificarea acestor efecte sunt adesea greu de aplicat

Gradul de pozitivitate sau negativitate

CH 40 Studiile randomizate pot avea suficientă putere pentru a fi pozitive din punct de vedere statistic, dar terapia poate produce numai beneficii clinice uşoare, care cu greu impune o schimbare în practica standard. În schimb, studiile terapeutice pot demonstra, în cazuri rare, un beneficiu clinic profund care merită o atenţie specială într-un ghid de

practică. ^-Blocarea insuficienţei cardiace (vezi capitolul 46), în care amploarea beneficiului clinic este mare, este un exemplu.

Replicare şi modificare

Replicarea este cheia progresului în ştiinţa de bază. Rezultatele multor experimente unice bine concepute sunt confirmate în acest fel, iar „experimentele eşuate" cu rezultate neobişnuite pot fi fundamentate şi pot duce la noi perspective şi descoperiri. Din fericire, pentru multe terapii favorabile, sunt disponibile date dintr-o serie de studii clinice pentru a consolida dovezile pentru eficacitate. Replicarea strictă este, desigur, mult mai dificil de realizat în studiile clinice, chiar şi cu cea mai bună intenţie; de exemplu, în studiile efectuate secvenţial în timp, atât populaţiile de pacienţi studiate, cât şi terapiile administrate concomitent pot fi diferite. În ciuda acestor limitări, este important ca studiile clinice cu populaţii similare şi terapie de fond comparabilă să producă rezultate concurente. Din păcate, deoarece ştiinţa medicală implică subiecţi umani, replicarea este adesea dificilă, iar evaluarea unui tratament poate depinde de rezultatul unui singur studiu randomizat. Eşecul de a replica în mod consecvent o constatare este mai puţin problematică dacă există un număr suficient de studii clar pozitive.

Experienţa în laboratorul de bază sugerează că o altă strategie - efectuarea de studii în serie cu rezultatele muncii anterioare pentru a optimiza proiectele de studii viitoare - ar trebui aplicată mai frecvent în cercetarea clinică. Din păcate, din cauza timpului necesar de obicei pentru organizarea şi finalizarea studiilor umane, această strategie utilă este mai puţin frecvent utilizată în ştiinţa clinică decât este replicarea. Din cauza limitărilor actuale ale finanţării, este foarte dificil să se continue investigaţia atunci când rezultatele iniţiale privind terapia sunt negative, chiar dacă doza selectată sau populaţia de pacienţi este în cele din urmă înţeleasă a fi incorectă.

Dincolo de eficacitate: TRATAMENTUL ESTE JUSTIFICAT?

Orientările de practică trebuie, din dovezile disponibile, să determine mai mult decât dacă un tratament este eficient sau nu. Tratamentul poate avea efecte benefice asupra anumitor aspecte ale unei probleme clinice, dar totuşi poate fi dificil de justificat ca parte a îngrijirii standard. Justificarea terapeutică este o modalitate de a conceptualiza modul în care beneficiul clinic net şi caracterul practic sunt evaluate în raport cu un ghid de practică. Mai multe caracteristici ale terapiei afectează în mod semnificativ cât de răspândită poate şi ar trebui să fie aplicarea noilor tratamente. Din ce în ce mai mult, comitetele iau în considerare cu atenţie nu numai raportul risc-beneficiu, ci şi eficienţa costurilor a terapiilor noi. Consideraţiile de siguranţă pot să nu fie complet simple. În cazul anumitor pacienţi bolnavi cu disperare, un risc mai mare de reacţii adverse poate fi acceptabil, iar calitatea dovezilor pentru eficacitate poate fi mai puţin riguroasă.

Analiza costuri şi cost-beneficiu nu au fost consideraţii majore în timpul dezvoltării majorităţii ghidurilor, fie pentru insuficienţa cardiacă, fie în alte domenii. Cu toate acestea, din cauza recunoaşterii din ce în ce mai mari a poverii financiare a noilor terapii şi a crizei

care se profilează în Medicare, pe măsură ce numărul beneficiarilor creşte dramatic, problemele financiare au devenit un accent major în medicina cardiovasculară. În practică, elaborarea ghidurilor, comitetele nu pot ignora, în general, acest aspect al îngrijirii mult mai mult timp.

Siguranţa este evident o prioritate, dar tolerabilitatea şi caracterul practic sunt, de asemenea, consideraţii importante atunci când progresele în îngrijire sunt aplicate în practică. O terapie poate fi sigură, dar totuşi asociată cu efecte secundare minore deranjante. Aceste reacţii adverse pot să nu producă probleme medicale semnificative, dar pot fi suficiente pentru a determina pacienţii să nu mai respecte terapia. Practicitatea este o preocupare deosebită pentru terapia farmacologică, care adesea trebuie luată pe o perioadă prelungită în ambulatoriu. Comoditatea administrării devine un test critic în acest context; terapia o dată pe zi este un obiectiv comun.

## DETERMINAREA PUTERII RECOMANDĂRII

Procesul analitic utilizat pentru a determina puterea recomandărilor într-un ghid de practică este dificil de prezentat într-un mod clar.44 Determinarea valorii pe baza totalităţii dovezilor disponibile pare a fi critică atunci când este formulată puterea recomandărilor. Totalitatea dovezilor, aşa cum se discută în detaliu în secţiunea următoare, se referă la impresia dobândită despre un tratament pe baza unei sinteze a tuturor tipurilor de date ştiinţifice, favorabile şi nefavorabile, referitoare la o terapie. Scopul dezvoltării terapeutice este de a obţine cea mai bună soluţie la problemele de cost, confort şi siguranţă, asigurându-se totodată că tratamentul este eficient. Formularea puterii recomandărilor ia în considerare toate aceste aspecte ale terapiei.

### Totalitatea dovezilor terapeutice

Întregul corp de dovezi ştiinţifice pentru o terapie include nu numai rezultatele experimentelor umane, ci şi opiniile experţilor şi constatările din studii epidemiologice şi ştiinţifice de bază. Este acceptat că acordul între diferite tipuri de dovezi, în special din studii cu metode diferite, adaugă greutate probabilităţii ca o anumită terapie să fie valoroasă. Medicina bazată pe dovezi este adesea echivalată cu evaluarea sumară a câtorva studii clinice. Cu toate acestea, cea mai bună judecată pare să rezulte din integrarea datelor din studiile disponibile cu informaţiile din laboratorul de bază şi rezultatele studiilor observaţionale şi epidemiologice. Terapiile susţinute de mai multe linii de dovezi sunt percepute ca componente necesare ale managementului bolii. În schimb, tratamentele dovedite a fi eficiente doar prin date limitate ale studiilor clinice şi lipsa altor dovezi de susţinere sunt adesea recomandate mai slab. Situaţii similare apar atunci când terapiile sunt susţinute de studii cu dimensiuni reduse ale eşantionului sau de studii în care subiecţii au fost selectaţi în aşa fel încât este dificil să se extrapoleze rezultatele în practica clinică de zi cu zi. Rezultatele studiilor clinice referitoare la tratament pot fi contradictorii în studii diferite pentru aceleaşi obiective sau pentru obiective asociate. Problemele legate de prezenta unui efect de clasă de medicamente pot fi, de asemenea, problematice, deoarece chiar şi medicamentele cu mecanisme similare pot produce efecte secundare diferite sau

cerinţele de doză pot diferi într-un mod care poate reduce sau preveni pozitivitatea în studiile clinice randomizate.

Scara de putere

Nu există un sistem uniform pentru specificarea puterii recomandărilor, dar ghidurile au de obicei trei niveluri de recomandare favorabilă: de exemplu, „este recomandat", „ar trebui luat în considerare" sau „poate fi luat în considerare". Sistemul de evaluare este de obicei asimetric, cu mai multe grade de recomandare favorabilă, dar doar cu o singură categorie pentru terapiile care nu sunt considerate eficiente. Expresia „este recomandat" este în general interpretată ca însemnând că terapia specificată trebuie utilizată la cât mai mulţi pacienţi cu procesul de boală în cauză. Excepţiile de utilizare trebuie delimitate cu atenţie în documentul de ghid. Recomandările mai puţin pozitive pot lua forma „ar trebui luate în considerare" sau „poate fi luate în considerare"; acestea indică faptul că terapia poate fi aplicată la majoritatea pacienţilor sau, respectiv, individual. Limbajul şi revizuirea dovezilor legate de puterea recomandării ar trebui să fie cât mai consecvente posibil în cadrul documentului ghid.

ELABORAREA GHIDULUI: ASPECTE PRACTICE ALE TERAPIEI MEDICAMENTE

După cum sa menţionat anterior, în ciuda intenţiei de a se baza pe datele derivate din studiile clinice în crearea unui ghid de practică, constatările din aceste studii au limitări importante. Multe elemente necesare pentru implementarea efectivă a unei strategii terapeutice nu sunt adesea abordate (Figura 40-2). De exemplu, factorii cheie pentru medicii practicieni includ idei despre dozarea şi durata terapiei, familiaritatea cu clasa şi cu un anumit medicament din cadrul clasei, comoditatea administrării medicamentului, profilul efectelor secundare (diferit de siguranţă) şi cost.

Aspecte practice ale administrării medicamentelor

Dozarea optimă nu este în general definită pentru agenţii farmaceutici cardiovasculari prin datele din studiile clinice. Modelele de studiu au de obicei doze ţintă specifice, dar în mod invariabil mulţi pacienţi nu reuşesc să atingă aceste doze în timpul studiului. Studiile doză-răspuns sunt foarte rare pentru obiectivele clinice importante, cum ar fi morbiditatea şi mortalitatea. Este posibil ca durata terapiei necesară să nu fie evaluată, iar metodele de titrare ascendentă şi monitorizare terapeutică pot să nu fie stabilite cu uşurinţă din datele disponibile din studiile clinice. În special în cazul insuficienţei cardiace, informaţiile despre modul în care noua terapie se potriveşte cu tratamentul stabilit anterior pot fi incerte. Aceste aspecte devin mai puţin abstracte atunci când sunt luate în considerare aspectele fundamentale ale tratamentului farmacologic. Atunci când administrează terapie farmaceutică, practicienii trebuie să scrie o reţetă specifică pentru o doză definită, luată la o anumită frecvenţă şi luată pentru o perioadă de timp desemnată. De asemenea, practicienii trebuie să ia în considerare cu atenţie modul în care noul medicament va interacţiona cu alte medicamente pe care pacientul le poate lua. În multe cazuri, datele din studiile clinice nu oferă niciuna dintre aceste informaţii.

O serie de alţi factori afectează uşurinţa de utilizare a terapiei farmacologice. În unele cazuri, medicii pot fi familiarizaţi cu un medicament pentru o singură utilizare şi vor accepta mai uşor agentul pentru o altă aplicaţie. Comoditatea administrării este un factor determinant important pentru adoptarea unui agent. Complexitatea dozării, calea de administrare şi natura procesului de monitorizare afectează toate deciziile terapeutice individuale în practica clinică. Costul continuă să fie un factor important în multe medii de practică, în special în organizaţiile de îngrijire gestionată.

IMPLICAŢIILE GHIDURILOR DE PRACTICĂ PENTRU PRACTICA CARDIOVASCULARĂ

Crearea unui ghid este destul de dificilă; atingerea aderenţei este şi mai problematică. Tratamentul individualizat bazat pe observaţia personală a fost o piatră de temelie a practicii medicale de câteva milenii. Conform acestui concept, variaţia individuală în exprimarea bolii şi în

răspunsul la terapie are o importanţă terapeutică mai mare decât procesele fiziopatologice de bază şi mecanismele de acţiune a medicamentului. Pacienţii cu o anumită boală sunt văzuţi ca fiind mai diferiţi decât similari între ei. Apărând odată cu originea practicii medicale, filosofia individualizării terapiei pe baza experienţei personale a medicului poate fi mai uşor de acceptat atunci când cunoştinţele erau puţine; bolile care puteau fi diagnosticate au avut adesea o rată semnificativă de recuperare spontană şi a existat puţină înţelegere a modului de identificare a tratamentelor favorabile. După o lungă perioadă de incertitudine profundă, circumstanţele practicii medicale care au promovat individualizarea extremă a îngrijirilor au fost modificate substanţial începând cu anii 1970, cu siguranţă în domeniul medicinei cardiovasculare. Aplicarea metodei ştiinţifice în medicina clinică a oferit dovezi obiective şi înţelegere reproductibilă a efectelor terapiilor, în special a tratamentelor farmacologice. În plus, este posibil ca individualizarea terapiei pe baza observaţiei personale să fie incorectă din cauza mai multor caracteristici ale bolilor cardiovasculare, inclusiv insuficienţa cardiacă: (1) Efectele medicamentului pot fi modeste şi totuşi importante într-o afecţiune cu rate ridicate de mortalitate şi morbiditate, (2) problema medicală este cronică, iar rezultatele pacienţilor trataţi variază foarte mult şi sunt dificil de cuantificat din experienţa, complexul şi rezultatul complex al medicamentului. modelul de beneficii variază de la un pacient la altul. Deoarece utilizarea observaţiilor din practica unui individ este o modalitate problematică de a evalua valoarea terapeutică în medicina cardiovasculară, sunt necesare standarde de îngrijire şi ghiduri de practică.

O serie de strategii de tratament sunt acum suficient de bine stabilite încât pur şi simplu nu este la latitudinea unui medic individual să se abată de la utilizarea lor. Această concluzie nu îndepărtează arta medicinei. În unele situaţii clinice, anumite nuanţe în manifestarea bolii şi răspunsul la terapie ar trebui să influenţeze aplicarea tratamentului la anumite pacienţi. Optimizarea îngrijirii în aceste situaţii poate sublinia experienţa individuală a practicianului faţă de ştiinţa clinică derivată din experimentare. Principala provocare cu care se confruntă practicienii de astăzi este să fie capabili să distingă aceste situaţii: când cunoştinţele sunt insuficiente pentru a stabili standarde exacte versus atunci când ghidurile de practică nu sunt recomandări, ci cerinţe. Rezolvarea acestei dileme va fi dificilă, dar este imperativă din

cauza progresului continuu al cunoştinţelor medicale şi a aşteptării adecvate din partea pacienţilor că îngrijirea lor va fi optimizată.

I Elaboratorii unui ghid de practică clinică trebuie să se confrunte cu această problemă centrală – recomandarea versus solicitarea – atunci când îşi imaginează transpunerea recomandărilor lor în practica de zi cu zi. Definiţia cuvântului ghid serveşte la CH 40 să ilustreze această controversă: o indicaţie sau schiţă de politică sau conduită, în care indicaţia înseamnă că anumite acţiuni sunt recomandabile (sugerate sau recomandate) sau necesare (obligate). Cuvântul critic sau reprezintă natura acestei dileme. Majoritatea clinicienilor, desigur, preferă să nu considere ghidurile de practică drept standarde absolute. Cu perfecţionarea continuă a metodelor de studii clinice şi capacitatea de a dezvolta o totalitate de dovezi, totuşi, mulţi sugerează că aceste documente ar trebui percepute în acest fel.

EVOLUŢIA RECOMANDĂRILOR DESPRE P-BLOCANTELOR

În tratamentul insuficienţei cardiace cauzate de disfuncţia sistolică a ventriculului stâng, evoluţia blocajului p-adrenergic ca modalitate terapeutică majoră oferă un studiu de caz excelent al conceptelor terapeutice dezvoltate de-a lungul timpului în timpul elaborării ghidului.45-40 O trecere în revistă a recomandărilor referitoare la aceşti agenţi ilustrează modul în care procesul ghidului a rezolvat unele dileme dificile chiar şi foarte eficiente pentru o terapie.

P-blocare pentru disfuncţia sistolică simptomatică a ventriculului stâng (vezi capitolul 46)

Ghidul HFSA din 1999 s-a limitat la terapia farmacologică şi a fost primul ghid pentru insuficienţă cardiacă care a recomandat p-blocarea ca terapie de rutină pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică cauzată de disfuncţia sistolica ventriculară stângă. Această recomandare a fost însoţită de o dovadă de nivel A (vezi Tabelul 40-2), dar decizia de a furniza această putere de recomandare s-a bazat pe corpul general profund de cunoştinţe care susţin rolul p-blocantelor în tratarea insuficienţei cardiace. Utilizarea acestor agenţi exemplifica modul în care îngrijirea ghidului este mai aproape de necesar, decât de pur şi simplu recomandat. Atât totalitatea dovezilor, cât şi calitatea datelor din studiile clinice disponibile pentru a susţine această terapie sunt izbitoare. Există dovezi ample din studiile de laborator de bază că receptorii p-adrenergici sunt reglaţi în jos ca răspuns la activarea simpatică şi că activarea simpatică cronică este dăunătoare structurii şi funcţiei cardiace.45-47 Datele epidemiologice leagă, de asemenea, excesul de activitate adrenergică de prognosticul prost la pacienţii cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă. Funcţia ventriculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.49-50 Aceste studii la scară mică au fost în cele din urmă urmate de mai multe studii de mortalitate la scară largă, care au documentat capacitatea izbitoare a blocajului p de a reduce riscul de deces şi spitalizare la pacienţii cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă simptomatică. ratele mortalităţii şi morbidităţii au rămas ridicate în ciuda terapiei convenţionale cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi alţi agenţi administraţi primitorilor „placebo”. Această pondere totală a dovezilor medicale şi a cunoştinţelor referitoare la cost versus beneficiu,

comoditate şi siguranţă oferă un sprijin foarte puternic pentru utilizarea de rutină a acestor agenţi la cât mai mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolică ventriculară stângă.

Cu toate acestea, lacune sunt prezente chiar şi în corpul bogat de dovezi care susţin blocarea p. Studiile care ajută la înţelegerea dozei, iniţierii terapiei şi a metodei de titrare în mediile de practică clinică sunt limitate.54 Titrarea dozei este destul de bine definită din datele din studii pentru efectele surogat, dar nu sunt disponibile rezultate definitive privind dozele necesare pentru rezultate optime. Sunt disponibile informaţii despre dozele ţintă, iar studiile prospective de mărime moderată cu obiective surogat sugerează un anumit beneficiu la doze mici şi un beneficiu mai mare la dozele ţintă.55 Studiile retrospective au sugerat că răspunsul ritmului cardiac poate ajuta la ghidarea terapiei cu agenţi p1 selectivi.50 Studiile de întrerupere, concepute pentru a studia răspunsul pacienţilor după întreruperea terapiei în curs, oferă câteva date puternice, dar care sugerează că terapia lor ar trebui să fie îndelungată, dar că rezultatele ar trebui să fie clare, deoarece disfuncţia ventriculară persistă.57,58 Datele din studiile disponibile şi experienţa experţilor au fost suficiente pentru a sublinia abordările de titrare şi cursul care ar trebui urmat dacă starea pacienţilor se înrăutăţeşte în timp ce primesc terapie.

O problemă clinică majoră referitoare la p-blocarea este momentul iniţierii terapiei la pacienţii cu disfuncţie sistolică cunoscută. Spitalizarea pentru boli cardiovasculare oferă o oportunitate excelentă pentru iniţierea terapiei de salvare a vieţii, iar strategiile bazate pe această abordare au fost dezvoltate pentru agenţii de scădere a lipidelor şi alte medicamente. Din fericire, sunt disponibile date referitoare la potenţiala eficacitate a acestei abordări cu p-blocare pentru insuficienţa cardiacă. Procesul Initiation Management Predischarge for Assessment of Carvedilol Therapy for Heart Failure (IMPACT-HF) a demonstrat în mod convingător că această abordare a condus la o probabilitate mai mare de utilizare a p-blocantelor la 00 de zile după externare, iar pacienţii trataţi în acest mod au avut mai multe şanse să atingă dozele ţintă. furnizaţi informaţii solide despre siguranţa acestei abordări. Pe baza acestor rezultate, ghidul HFSA din 2000 a recomandat instituirea p-blocadei la externare după tratamentul cu succes al unui episod de insuficienţă cardiacă acută. Rezultatele unui studiu observaţional ulterior la scară largă sugerează cu tărie că instituirea p-blocadei în spital are ca rezultat rezultate mai bune pe termen scurt.00

O altă problemă clinică importantă care nu este pe deplin abordată de rezultatele studiului se referă la utilizarea p-blocantelor la pacienţii vârstnici. Anchetatorii din Cooperative Cardiovascular Project au folosit modelarea riscurilor proporţionale pentru a examina probabilitatea de supravieţuire de 2 ani în subgrupurile de pacienţi atunci când p-blocantele au fost prescrise la momentul externării spitalului după un infarct miocardic acut.01 Rezultatele analizei ajustate au indicat o reducere substanţială a mortalităţii la 2 ani în rândul pacienţilor în vârstă de 80 de ani trataţi cu p-blocare. Analiza datelor de subgrup din studiul de intervenţie randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF) a dat, de asemenea, sprijin pentru eficacitatea blocajului p la pacienţii în vârstă.02

P-Blockade la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă

Când a fost formulată ghidul iniţial HFSA, informaţiile privind p-blocarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă cauzată de disfuncţia sistolica ventriculară stângă au fost foarte limitate. Se ştia că decompensarea insuficienţei cardiace în timpul iniţierii p-blocadei a fost mai frecventă la aceşti pacienţi şi că unii pacienţi au trebuit să fie retraşi definitiv din terapie. Din cauza acestor dificultăţi şi a cantităţii limitate de date disponibile, chiar şi având în vedere experienţa observaţională, recomandarea a fost ca aceşti pacienţi să evite utilizarea p-blocantelor.

După publicarea ghidului original HFSA, au fost raportate rezultatele studiului la scară largă CarvedilOl ProspEctive RandomIzed Cumulative Survival (COPERNICUS), care a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă. terapie. Interesant, New York Heart Association

CH 40

O

1

3

p

3 □_

3

**o**

3

o'

**O c**

**CL**

**O**

*ACC/AHA, Fundația American College of Cardiology/American Heart Association; CCS, Canadian Cardiovascular Society; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; HFSA, Heart Failure Society of America; RCT, studiu randomizat controlat.*

Orientările au toate același număr de categorii pentru recomandările de notare care se corelează bine în general. A doua categorie (etichetată ar trebui luată în considerare în ghidul HFSA 2006) este cea mai dificil de descris și este cea mai diferită dintre liniile directoare. Sperăm că cititorul poate folosi exemplele date în tabelele viitoare pentru a înțelege nuanțele dintre liniile directoare pentru această putere de recomandare.

acestor pacienți nu a fost atribuită clasa funcțională, dar rata mortalității în rândul primitorilor placebo a fost aproape de 20% la 1 an, ceea ce a confirmat severitatea insuficienței cardiace în populația de studiu. În ciuda acestui grad de insuficiență cardiacă, blocarea P cu carvedilol a fost bine tolerată de către pacienții studiului și a fost asociată cu o reducere marcată a mortalității de orice cauză, o reducere comparabilă cu cea obținută în studiile la pacienții cu simptome mai puțin severe. Studiul a fost oprit devreme de consiliul de monitorizare a datelor și siguranței din cauza beneficiului extrem de semnificativ al

blocării p. De remarcat, acest studiu nu a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă şi congestie persistentă. Pacienţii au fost trataţi pentru ameliorarea simptomelor congestive înainte de randomizare. O analiză retrospectivă a datelor MERIT-HF la pacienţii cu un grad comparabil de disfuncţie ventriculară şi rata de mortalitate la 1 an a evidenţiat, de asemenea, un beneficiu similar al mortalităţii în urma metoprololului cu eliberare prelungită64.

^-Blocarea pentru disfuncţia ventriculară stângă asimptomatică

Spre deosebire de recomandarea puternică pentru utilizarea p-blocantei la pacienţii cu simptome, ghidul iniţial HFSA din 1999 a oferit o recomandare mult mai modestă pentru pacienţii fără simptome. Dificultatea pentru liniile directoare în acest domeniu a apărut din lipsa datelor din studiile clinice randomizate care să susţină utilizarea p-blocantei. Aceasta ilustrează o problemă comună pentru procesul de ghidare: cât de exact pot fi extrapolate constatările dintr-o parte a spectrului bolii la alta? În schimb, în ghidurile din 2001 ale Fundaţiei American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)4 şi ghidurile HFSA din 2006 privind insuficienţa cardiacă, a fost dată o recomandare, aproximativ la fel de puternică ca pentru pacienţii cu simptome, cu privire la terapia p-blocante la pacienţii cu disfuncţii ventriculare stângi asimptomatice, nu au fost disponibile date noi de la disfuncţii aleatorii. această putere de recomandare. Aceasta ilustrează un caz în care a fost dată o recomandare foarte puternică, în ciuda unui nivel scăzut de dovezi. Mai recent, un studiu prospectiv, randomizat controlat a demonstrat un efect favorabil al blocajului p asupra remodelării ventriculare stângi la această populaţie de pacienţi, cel puţin oferind date surogat de evaluare în favoarea acestei abordări.65

Rezumat

Aceste probleme specifice referitoare la aspectele practice ale terapiei cu p-blocante ilustrează pe deplin efectul benefic pe care luarea în considerare a tuturor formelor de date ştiinţifice îl poate avea asupra dezvoltării ghidurilor. Această abordare face posibilă furnizarea

INTEGRAREA GHIDURILOR DISPONIBILE

CH 40 Creşterea entuziasmului pentru ghidurile de practică în insuficienţa cardiacă a condus la crearea mai multor documente detaliate de către marile societăţi cardiovasculare, inclusiv HFSA, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), ACC/AHA şi Canadian Cardiovascular Society (CCS) (Tabelul 4-2). Multe autorităţi îşi fac griji că această dezvoltare adaugă complexitate şi confuzie inutile prin producerea de seturi de orientări care pot diferi în mod semnificativ şi chiar se pot contrazice unele pe altele. O altă perspectivă consideră că ghidurile multiple sunt un avantaj, deoarece multe recomandări se bazează pe dovezi mai puţin decât ideale (studii observaţionale sau opinia experţilor). În acest context, mai multe orientări ale unor grupuri substanţial independente unele de altele ajută la abordarea altor preocupări importante cu privire la rolul experţilor. Asemănările şi diferenţele dintre ghidurile individuale ajută furnizorii de servicii medicale să individualizeze mai eficient

deciziile de management. În cele din urmă, atunci când liniile directoare sunt concordante cu privire la terapia cheie, consistenţa lor oferă o bază mult mai convingătoare pentru indicatorii de calitate a îngrijirii şi programele de asigurare.

Pentru a ilustra aceste puncte, poziţiile luate de ghidurile individuale cu privire la mai multe scenarii clinice comune în insuficienţa cardiacă sunt prezentate sub formă de tabel şi revizuite în detaliu în secţiunile următoare. Aceste orientări împărtăşesc o abordare suficient de similară pentru formularea declaraţiilor de poziţie (oferind o putere de recomandare şi o putere de dovezi), astfel încât comparaţia este posibilă. Există unele diferenţe în modul în care dovezile sunt clasificate şi evaluate în diferitele ghiduri, dar rezultatele studiilor clinice randomizate sunt considerate cele mai bune, în timp ce opiniei experţilor i se atribuie cea mai mică valoare.

Disfuncţia sistolică a ventriculului stâng

Un domeniu care ilustrează acordul substanţial între ghiduri se referă la tratamentul medical al disfuncţiei sistolice ventriculare stângi (Tabelul 40-3). Terapia cu inhibitori ai ECA şi p-blocante sunt recomandate pe baza unor dovezi de grad înalt pentru toţi pacienţii cu fracţie de ejecţie redusă, indiferent dacă simptomele sunt prezente sau nu. Antagoniştii aldosteronului sunt consideraţi în mod uniform un standard de îngrijire la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă, iar digoxina este recomandată pentru pacienţii care rămân simptomatici în ciuda tratamentului cu inhibitori ECA şi p-blocante, aşa cum este tolerat. Diureticele de ansă sunt recomandate chiar dacă dovezile nu sunt de dorit. Antrenamentul fizic reprezintă un domeniu de îngrijire în evoluţie şi este probabil să fie recomandat mai uniform pe baza rezultatelor studiilor clinice. În schimb, recomandările pentru terapia cu hidralazină-nitrat sunt mai variabile, dar ambele ghiduri din SUA recomandă acum această terapie ca standard de îngrijire la pacienţii afro-americani cu disfuncţie sistolice simptomatică.

Resincronizare cardiacă

Îmbunătăţirea clinică după stimularea resincronizării cardiace este variabilă şi oferă o ilustrare bună a modului în care ghidurile pot include criterii specifice pentru terapie pentru a creşte probabilitatea unui răspuns favorabil (Tabelul 40-4). Orientările sunt de acord cu privire la caracteristicile cheie ale candidaţilor pentru acest dispozitiv, cu accent pe durata QRS, prezenţa simptomelor semnificative şi disfuncţia sistolica ventriculară stângă severă în cadrul tratamentului farmacologic agresiv. Liniile directoare indică, de asemenea, că puterea dovezilor este mare pentru candidaţii adecvaţi, conform datelor din studiile clinice randomizate care s-au concentrat pe rezultate. Punctele forte contrastante ale recomandărilor dintre ghiduri pot fi, de asemenea, benefice atunci când acest tratament este luat în considerare la populaţii largi de pacienţi. Ghidul HFSA este cel mai conservator, cu o putere de recomandare „trebuie luată în considerare”, similar cu clasa IIa din celelalte ghiduri. Secţiunea privind dispozitivele HFSA începe cu avertismente privind condiţiile comorbide şi probabilitatea decesului rapid din cauza insuficienţei cardiace subiacente

severe. Această abordare permite mai multă flexibilitate în luarea deciziilor pentru pacienţii individuali decât „este recomandat” sau o indicaţie de clasa I.

Terapia inotropă în insuficienţa cardiacă acută (vezi capitolul 43)

Valoarea terapiei inotrope (definită ca dobutamina sau milrinonă) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată a fost mult timp aprins dezbătută, deoarece atenţia adecvată sa concentrat asupra aspectelor potenţial dăunătoare ale acestei clase de medicamente. O combinaţie de rezultate din studiile de laborator de bază şi observaţionale prospective a permis comitetelor de ghidare să facă o recomandare puternică cu privire la acest tratament, chiar dacă datele din studiile randomizate sunt limitate (Tabelul 40-5). Recomandările lor identifică potenţialul de rău din această terapie şi evidenţiază lipsa unui beneficiu clinic convingător în populaţiile largi de pacienţi cu insuficienţă cardiacă acută.00 Cu toate acestea, specialiştii în insuficienţă cardiacă care îngrijesc pacienţii critici cu insuficienţă cardiacă acută, inclusiv cei aflaţi în şoc cardiogen, se bazează pe aceste medicamente. Aceşti agenţi pot oferi o punte către recuperare sau intervenţie chirurgicală (dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă sau transplant cardiac). Comitetele au convenit că cheia pentru a face o recomandare a fost definirea populaţiei adecvate de pacienţi în care poate fi luat în considerare acest tratament, care se face într-un mod foarte similar în toate ghidurile. Lipsa de entuziasm chiar şi în populaţia de pacienţi identificată este evidentă din puterea scăzută a recomandării oferite de trei dintre cele patru ghiduri. Acest lucru transmite un mesaj puternic pentru o analiză atentă înainte ca această terapie să fie aplicată chiar şi în populaţia recomandată de pacienţi, concluzie care rămâne neschimbată de rezultatele cu agenţi mai noi din această clasă.07 Acest element al ghidului pentru insuficienţa cardiacă acută ilustrează rolul semnificativ pe care îl pot juca datele observaţionale, mai ales atunci când sunt combinate cu dovezile de laborator şi din studiile clinice de bază.08-70.

Polifarmacie

Utilizarea mai multor medicamente este recunoscută ca fiind critică în tratamentul insuficienţei cardiace sistolice şi face parte din managementul în esenţă la toţi pacienţii. Cu toate acestea, această abordare este problematică din cauza lipsei relative de dovezi din studiile controlate randomizate în care sunt testate beneficiile unor combinaţii specifice de terapie (Tabelul 40-0). Terapia de fond diferă în diferite studii controlate cu placebo; acest lucru duce la analiza şi extrapolarea subgrupurilor, care slăbesc puterea dovezilor. În schimb, consideraţiile fiziopatologice şi datele disponibile privind anumite combinaţii de medicamente determină interesul pentru tratamentul combinat. Pentru a adăuga la controversă, liniile directoare majore privind insuficienţa cardiacă demonstrează atât consensul, cât şi dezacordul cu privire la valorile relative ale combinaţiilor specifice de medicamente care salvează vieţi. Revizuirea atentă a diferitelor ghiduri relevă diferenţe în ceea ce priveşte puterea dovezilor şi populaţiile de pacienţi ţintă pentru combinaţii specifice.

Recomandările privind antagoniştii aldosteronului ilustrează modul în care unele dintre aceste probleme semnificative se desfăşoară printre liniile directoare cheie (vezi Tabelul 40-0). S-a dovedit că aceşti agenţi salvează vieţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă trataţi cu inhibitori ai ECA, dar în esenţă nu la aceşti pacienţi trataţi cu p-blocante şi nu sunt disponibile date convingătoare despre pacienţii mai puţin simptomatici. Acest lucru creează dileme cu privire la puterea recomandării şi a dovezilor atunci când clinicienii iau în considerare prescrierea acestor medicamente

combinaţie cu p-blocadă şi în combinaţie cu alte medicamente la pacienţii care nu au insuficienţă cardiacă severă. Recomandările privind antagoniştii aldosteronului ca parte a terapiei combinate sunt restricţionate din cauza îngrijorării persistente cu privire la efectele lor adverse asupra nivelului de potasiu seric şi asupra funcţiei renale în această situaţie.71 Riscul de hiperkaliemie gravă a determinat toate ghidurile să nu recomande în mod specific combinaţia triplă de blocant al receptorilor de angiotensină, inhibitor ECA şi blocant aldosteronului. Această reacţie ar putea fi excesiv de conservatoare, în măsura în care unii pacienţi au niveluri scăzute de potasiu în ciuda înlocuirii orale şi pot avea nevoie de blocarea aldosteronului pentru a obţine concentraţii serice adecvate.

## TRADUCEREA ÎN PRACTICĂ A DATELOR ÎN TRIAL CLINICE

### Problema de Perspectivă

Aplicarea noilor terapii în practică este în general un proces lent. Mulţi practicanţi atribuie principiului „În primul rând, nu face rău". Majoritatea răspund şi evaluează progresele medicale din perspectiva tradiţională a luării deciziilor medicale, mai degrabă decât din perspectiva medicinei bazate pe dovezi (Tabelul 40-7). Este clar că practicienii aflaţi în contact zilnic direct cu pacienţii, dintre care mulţi au simptome care nu sunt legate de boli organice sau afecţiuni acute autolimitate, se bazează adesea pe o ierarhie a dovezilor medicale diferită de cea utilizată în elaborarea ghidului. Această perspectivă continuă să limiteze aplicarea rapidă a noilor tratamente care ar putea fi de aşteptat numai din rezultatele favorabile ale studiilor clinice.

### Probleme specifice

Alte trei probleme de translaţie contribuie, de asemenea, la faptul că câştigurile clinice sunt adesea mai mici decât cele aşteptate, în conformitate cu rezultatele favorabile ale studiilor clinice. În primul rând, cunoştinţele dobândite cu privire la stările de boală şi rezultatele din studiile clinice nu îmbunătăţesc adesea rezultatele la populaţia generală de pacienţi. Prejudecăţile de selecţie pentru înscrierea în studii pot evita problemele de siguranţă şi efectele secundare care pot fi mai frecvente în populaţiile medicale generale. În al doilea rând, medicii sunt în mod inerent rezistenţi la schimbare. Pot apărea probleme neaşteptate legate de noile abordări terapeutice şi atât de mulţi practicieni adoptă o abordare conservatoare a tratamentului nou. În al treilea rând, progresele terapeutice necesită adesea noi metode de îngrijire pentru o anumită stare de boală; aceste metode pot fi sau nu uşor de adaptat la practica ambulatorie sau internată şi sunt adesea costisitoare de

implementat. Unele noi progrese terapeutice necesită schimbări fundamentale în percepţia medicilor asupra proceselor bolii, care sunt pur şi simplu greu de acceptat.

Strategiile pentru implementarea schimbărilor în procesele de practică şi implementarea noilor standarde de îngrijire nu au fost bine studiate sau înţelese. Din păcate, schimbările necesare de multe progrese terapeutice sunt semnificative în ceea ce priveşte organizarea practicii, facilităţile şi personalul. Finanţarea pentru a sprijini adaptările necesare nu însoţeşte adesea schimbarea aşteptărilor cu privire la tratament, în special

*Pentru definiţia A, B şi C, vezi Tabelul 40-2.

*ACC/AHA, Fundaţia American College of Cardiology/American Heart Association; CCS, Canadian Cardiovascular Society; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; HFSA, Heart Failure Society of America; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; SoE, puterea dovezilor; SoR, puterea de recomandare.*

CH 40

**o**

1

**n>**

**3**

**tu**

□

**O-**

**R**
**o'**

r>

*Ordinea în care sunt adăugaţi agenţi nu este bine delimitată de ghiduri. Combinaţia triplă de inhibitori ai ECA, ARB şi antagonist aldosteronului nu este recomandată de fiecare dintre ghiduri, deoarece creşte riscul de hiperkaliemie şi agravarea funcţiei renale.

tPentru definiţia A, B şi C, vezi Tabelul 40-2.

*ACC/AHA, Fundația American College of Cardiology/American Heart Association (2009); ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; CCS, Canadian Cardiovascular Society; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; HFSA, Heart Failure Society of America (2006); NYHA, Asociația Inimii din New York; SoE, puterea dovezilor; SoR, puterea de recomandare.*

**0 c**

**CL**

**n>**

**tu**

**3**

**TABELUL 40—7 Factori care afectează îngrijorările legate de terapie în rândul diferitelor grupuri din sistemul de îngrijire medicală**

**Preocupări de grup**

Studii clinici Rezultatele studiilor randomizate

Creatori de ghiduri Studii randomizate, rezultate de cohortă

Date observaţionale, opinia experţilor

Revizori de proces Consens absolut asupra terapiei

Criterii clare pentru identificarea pacienţilor care urmează să fie trataţi

Medicii practicieni Absenţa efectelor secundare, cost, comoditate Familiar, siguranţă Eficacitate

când progresele sunt legate de terapia farmacologică. Practicitatea efectuării modificărilor de proces este adesea ignorată de autorii ghidurilor şi de profesioniştii care monitorizează conformitatea cu ghidurile.

Exemplu clinic: ^-Blockade

**P-Blocarea pentru insuficienţa cardiacă este un exemplu izbitor de terapie cândva contraindicată, care este acum indicată. O serie de bariere au împiedicat utilizarea p-blocantei pentru insuficienţa cardiacă să se răspândească. Pe lângă barierele care caracterizează multe terapii noi, cum ar fi schimbările necesare în procesele de practică şi nevoia de educaţie cu privire la terapie, o serie de provocări unice au fost asociate cu utilizarea P-blocadei (Tabelul 40-8). Multe strategii au fost folosite pentru a depăşi aceste din urmă bariere în calea transpunerii noilor progrese în practica clinică. Crearea de ghiduri de practică a apărut ca una dintre strategiile principale şi este o abordare aparent eficientă.**

CONCLUZIE

**CASETA 40-4 Principii umaniste critice pentru elaborarea ghidurilor**

Obţine un consens

Evitaţi o singură voce dominantă

Păstraţi independenţa

Rămâi umil

Prezentaţi-vă la serviciu în mod constant

Dezvoltarea unor ghiduri de practică specifice apare ca o parte critică a strategiei translaţionale. Înţelegerea punctelor forte şi limitărilor datelor din studiile clinice ca agenţi ai schimbării în practica clinică s-a adâncit, iar importanţa procesului de gândire inerent în elaborarea ghidului a devenit mai evidentă. Ghidurile eficiente pe termen lung sunt documente vii cu cicluri scurte de viaţă care accelerează împreună cu înţelegerea paşilor necesari pentru a transpune progresele în insuficienţa cardiacă în îngrijire clinică. Concepute corect, aceste standarde ar trebui să îmbunătăţească în mod semnificativ aplicaţiile progreselor din ştiinţa medicală la îngrijirea de zi cu zi a pacienţilor. Pe măsură ce realitatea economică se ciocneşte din ce în ce mai mult cu aşteptările crescânde ale pacienţilor şi furnizorilor de calitate şi succes, abordările noi ale furnizării de îngrijiri vor fi esenţiale pentru a evita pierderea moralului şi practicarea unei medicini inferioare la scară largă.73-74.

Deşi în acest context justificarea ghidurilor este evidentă, procesul de dezvoltare pentru aceste standarde de îngrijire necesită investigare şi perfecţionare continuă. Presiunile externe şi accentul pus pe promptitudine vor complica din ce în ce mai mult o provocare academică deja foarte dificilă. Pentru a-l cita pe Sackett, „Adevărul nu este adesea cel mai bine determinat prin programarea unei conferinţe de presă.”75 O serie de principii umaniste au devenit la fel de esenţiale pentru dezvoltarea ghidurilor ca acuitatea şi disciplina ştiinţifică (Caseta 40-4). Dedicarea pentru arta şi ştiinţa medicinei şi spiritul efortului de cooperare sunt mai necesare ca niciodată pentru succesul în elaborarea ghidurilor.

REFERINŢE

Comitetul de Ghid pentru Societatea de Insuficienţă Cardiacă din America. (1999). Ghidurile HFSA pentru managementul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cauzată de disfuncţie sistolică ventriculară stângă - abordări farmacologice. J Card Fail, 5, 357-382.

Konstam, MA, Dracup, K., Baker, D., et al. (1994). Insuficienţă cardiacă: evaluarea şi îngrijirea pacienţilor cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. Rockville, MD: Agenţia pentru Politici şi Cercetare în Îngrijirea Sănătăţii, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA.

Ghid pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace. (1995). Raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace). Circulation, 92, 2764-2784.

Hunt, SA, Baker, DW, Chin, MH, et al. (2001). Ghidurile ACC/AHA pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: rezumat. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de revizuire a Ghidurilor din 1995 pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace): Dezvoltat în colaborare cu Societatea Internaţională pentru

Transplantul Inimii şi Plămânilor; Aprobat de Societatea de Insuficienţă Cardiacă din America. Circulation, 104, 2996-3007.

Tratamentul insuficientei cardiace. (1997). Grupul de lucru al Grupului de lucru pentru insuficienţă cardiacă al Societăţii Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 18, 736-753.

Liu, P., Arnold, M., Belenkie, J., et al. (2001). pentru Societatea Canadiană de Cardiovasculare Actualizarea ghidului de consens al Societăţii Canadei de Cardiovasculară din 2001 pentru gestionarea şi prevenirea insuficienţei cardiace. Can J Cardiol, 17 (Suppl E), 5E-25E.

Adams, KF, Lindenfeld, J., Arnold, JMO, et al. (2006). Rezumat executiv: HFSA 2006 ghid cuprinzător de practică a insuficienţei cardiace. J Card Fail, 12, 10-38.

Arnold, JM, Liu, P., Demers, C., et al. (2006). Recomandările conferinţei de consens al Societăţii Canadei de Cardiovasculare privind insuficienţa cardiacă 2006: diagnostic şi management. Can J Cardiol, 22, 23-45.

Grupul operativ pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2008 al Societăţii Europene de Cardiologie, Dickstein, K., Cohen-Solal, A., şi colab. (2008). Linii directoare ESC pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2008: Grupul operativ pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2008 al Societăţii Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociaţia pentru insuficienţă cardiacă a ESC (HFA) şi aprobat de Societatea Europeană de Medicină Intensivă (ESICM). Eur Heart J, 29, 2388-2442.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). 2009 Actualizare focalizată încorporată în Ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace la adulţi. Un raport al Fundaţiei Colegiului American de Cardiologie/Asociaţiei Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Dezvoltat în colaborare cu Societatea Internaţională pentru Transplant de Inimă şi Plămân. J Am Coll Cardiol, 53, e1-e90.

Wenneberg, J., & Gittelsohn, A. (1973). Variaţii mici în zonă în furnizarea de îngrijiri medicale. Science, 182, 1102-1108.

Eddy, DM (1990). Politici de practică: de unde vin? JAMA, 263, 1265-1275.

Grupul de lucru pentru medicină bazată pe dovezi. (1992). Medicina bazata pe dovezi. O nouă abordare a predării practicii medicinei. JAMA, 268, 2420-2425.

Sackett, DL, Rosenberg, WM, Gray, JA, et al. (1996). Medicina bazată pe dovezi: ce este şi ce nu este. Clin Orthop Relat Res, 2007(455), 3-5.

Straus, SE şi Sackett, DL (1999). Aplicarea dovezilor la pacientul individual. Ann Oncol, 10, 29-32.

Saunders, J. (2000). Practica medicinei clinice ca artă şi ca ştiinţă. Med Humanit, 26, 18-22.

Montgomery, K. (2009). Gândirea despre gândire: implicaţii pentru siguranţa pacientului. Healthc Q, 12 (Spec nr. pacient), e191-e194.

McDonald, CJ (1996). Euristică medicală: arbitrii tăcuţi ai practicii clinice. Ann Intern Med, 124, 56-62.

Eddy, DM (2005). Medicină bazată pe dovezi: o abordare unificată. Health Aff (Millwood), 24, 9-17.

Moştenirea lui Cochrane [Comentariu]. (1992). Lancet, 340, 1131-1132.

Manchikanti, L. (2008). Medicină bazată pe dovezi, revizuiri sistematice şi linii directoare în managementul intervenţional al durerii, partea I: introducere şi consideraţii generale. Pain Physician, 11, 161-186.

Tricoci, P., Allen, JM, Kramer, JM, et al. (2009). Dovezi ştiinţifice care stau la baza ghidurilor de practică clinică ACC/AHA. JAMA, 301, 831-841.

Shaneyfelt, TM şi Centor, RM (2009). Reevaluarea ghidurilor de practică clinică: intraţi uşor în acea noapte bună. JAMA, 301, 868-869.

Concato, J., Shah, N. şi Horwitz, RI (2000). Studii randomizate, controlate, studii observaţionale şi ierarhia proiectelor de cercetare. N Engl J Med, 342, 1887-1892.

Benson, K. şi Hartz, AJ (2000). O comparaţie între studiile observaţionale şi studiile randomizate, controlate. N Engl J Med, 342, 1878-1886.

Avorn, J. (2007). În apărarea farmacoepidemiologiei - îmbrăţişând yin şi yang din cercetarea medicamentelor. N Engl J Med, 357, 2219-2221.

Black, N. (1996). De ce avem nevoie de studii observaţionale pentru a evalua eficacitatea asistenţei medicale. BMJ, 312, 1215-1218.

Black, N. (2008). Complementaritatea devine majoră. Transplant, 86, 28-29.

Takemoto, SK, Arns, W., Bunnapradist, S., et al. (2008). Extinderea bazei de dovezi în transplant: rolurile complementare ale studiilor controlate randomizate şi ale cercetării rezultatelor. Transplant, 86, 18-25.

Tunis, SR, Stryer, DB şi Clancy, CM (2003). Studii clinice practice: creşterea valorii cercetării clinice pentru luarea deciziilor în politica clinică şi de sănătate. JAMA, 290, 1624-1632.

Horwitz, RI şi Feinstein, AR (1979). Standarde metodologice şi rezultate contradictorii în cercetarea caz-control. Am J Med, 66, 556-564.

Kopec, JA, & Esdaile, JM (1990). Prejudecăţi în studiile caz-control. O recenzie. J Epidemiol Community Health, 44, 179-186.

Schneeweiss, S., Patrick, AR, Sturmer, T., şi colab. (2007). Creşterea nivelurilor de restricţie în studiile de baze de date farmacoepidemiologice la vârstnici şi compararea cu rezultatele studiilor randomizate. Med Care, 45 (Suppl 2), S131-S142.

Antman, EM şi Peterson, ED (2009). Instrumente pentru ghidarea practicii clinice de la Asociaţia Americană a Inimii şi Colegiul American de Cardiologie: ce sunt acestea şi cum ar trebui să le folosească clinicienii? Tiraj, 119, 1180-1185.

Antman, EM şi Gibbons, RJ (2009). Ghiduri de practică clinică şi dovezi ştiinţifice. JAMA, 302, 143-144.

Shaneyfelt, TM, Mayo-Smith, MF şi Rothwangl, J. (1999). Sunt ghiduri următoarele ghiduri: calitatea metodologică a ghidurilor de practică clinică în literatura medicală revizuită de colegi. JAMA, 281, 1900-1905.

Montori, VM şi Guyatt, GH (2008). Progres în medicina bazată pe dovezi. JAMA, 300, 1814-1816.

Atkins, D., Eccles, M., Flottorp, S., et al. (2004). Sisteme de clasificare a calităţii dovezilor şi a tăriei recomandărilor I: evaluare critică a abordărilor existente Grupul de lucru GRADE. BMC Health Serv Res, 4, 38.

Guyatt, GH, Oxman, AD, Vist, GE, et al. (2008). GRAD: un consens în curs de dezvoltare privind evaluarea calităţii dovezilor şi puterea recomandărilor. BMJ, 336, 924-926.

Atkins, D., Briss, PA, Eccles, M., şi colab. (2005). Sisteme de evaluare a calităţii dovezilor şi a tăriei recomandărilor II: studiu pilot al unui nou sistem. BMC Health Serv Res, 5, 25.

Atkins, D., Best, D., Briss, PA, et al. (2004). Clasificarea calităţii dovezilor şi puterea recomandărilor. BMJ, 328, 1490-1494.

Yusuf, S., Cairns, JA, Camm, AJ, et al. (1998). Clasificarea recomandărilor şi nivelurile de dovezi utilizate în cardiologia bazată pe dovezi. În S. Yusuf, JA Cairns şi AJ Camm (eds.). Cardiologie bazată pe dovezi. Londra: BMJ Books, p xxvi.

Califf, RM (1998). Consideraţii în proiectarea, efectuarea şi interpretarea dovezilor clinice cantitative. În EJ Topol (Ed.). Medicină cardiovasculară cuprinzătoare (pp. 1203-1221). Philadelphia: Lippincott-Raven.

Guyatt, GH, Oxman, AD, Kunz, R., şi colab. (2008). GRAD: trecerea de la dovezi la recomandări. BMJ, 336, 1049-1051.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Fowler, M., et al. (1986). şi subpopulaţii de receptori [^-adrenergici în miocardul ventricular uman normal şi în deficienţă: cuplarea ambelor subtipuri de receptori la contracţia musculară şi reglarea în jos a receptorului ^ de selecţie în insuficienţa cardiacă. Circ Res, 59, 297-309.

Mann, DL, Kent, RL, Parsons, B., şi colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85, 790-804.

Engelhardt, S., Hein, L., Wiesman, F., şi colab. (1999). Hipertrofie progresivă şi insuficienţă cardiacă la şoarecii transgenici cu receptori beta-adrenegici. Proc Natl Acad Sci, 96, 7059-8064.

Cohn, J., Levine, T., Olivari, M., et al. (1984). Noradrenalina plasmatică ca ghid de prognostic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică. N Engl J Med, 311, 819-823.

Swedberg, K., Hjalmarson, A., Waagstein, F., et al. (1979). Prelungirea supravieţuirii în cardiomiopatia congestivă prin blocarea receptorilor beta. Efectele benefice ale metoprololului în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Lancet, 1, 374-376.

Bristol, MR (2000). Blocarea beta adrenergică în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 101, 558-569.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. N Engl J Med, 334, 1349-1355.

Studiul II privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol (CIBIS-II). (1999). Un studiu randomizat. Lancet, 353, 9-13.

Efectul metoprololului CR/XL în insuficienţa cardiacă cronică. (1999). Studiu de intervenţie randomizat cu metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Tandon, P., McAlister, FA, Tsuyuki, RT şi colab. (2004). Utilizarea beta-blocantelor într-o clinică de insuficienţă cardiacă de îngrijire terţiară: dozare, toleranţă şi rezultate. Arch Intern Med, 164, 769-774.

Bristow, MR, Gilbert, EM, Abraham, WT şi colab. (1996). Carvedilolul produce îmbunătăţiri legate de doză ale funcţiei ventriculare stângi şi ale supravieţuirii la subiecţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 94, 2807-2816.

Wikstand, J., Hjalmarson, A., Waagstein, F., şi colab. (2002). pentru Grupul de studiu MERIT-HF. Doza de metoprolol CR/XL şi rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 40, 491-498.

Waagstein, F., Caidahl, K., Wallentin, I., et al. (1989). Beta-blocare pe termen lung în cardiomiopatia dilatativă: efectele metoprololului pe termen scurt şi pe termen lung, urmate de retragerea şi readministrarea metoprololului. Circulation, 80, 551-563.

Morimoto, S., Shimizu, K., Yamada, K., et al. (1999). Terapia cu beta-blocante poate fi retrasă de la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă? Am Heart J, 137, 456-459.

Gattis, WA, O'Connor, CM, Gallup, DS, et al. (2004). în numele anchetatorilor IMPACT-HF. Inițierea carvedilolului înainte de externare la pacienții internați pentru insuficiență cardiacă decompensată. J Am Coll Cardiol, 43, 1534-1541.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2007). Asocierea dintre măsurile de performanță și rezultatele clinice pentru pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. JAMA, 297, 61-70.

Gottlieb, SS, McCarter, RJ și Vogel, RA (1998). Efectul beta-blocadei asupra mortalității în rândul pacienților cu risc ridicat și cu risc scăzut după infarct miocardic. N Engl J Med, 339, 489-497.

Deedwania, PC, Gottlieb, S., Ghali, JK, et al. (2004). Eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea blocării beta-adrenergice cu metoprolol CR/XL la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă. Eur Heart J, 25, 1300-1309.

Packer, M., Coats, AJS, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supraviețuirii în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651-1658.

Goldstein, S., Fagerberg, B., Hjalmarson, A., și colab. (2001). pentru Grupul de studiu MERIT-HF. Metoprolol cu eliberare controlată/eliberare prelungită la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. J Am Coll Cardiol, 38, 932-938.

Colucci, WS, Kolias, TJ, Adams, KF și colab. (2007). Metoprololul inversează remodelarea ventriculară stângă la pacienții cu disfuncție sistolică asimptomatică: studiul REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT). Tiraj, 116, 49-56.

Cuffe, MS, Califf, RM, Adams, KF, Jr., și colab. (2002). Milrinona intravenoasă pe termen scurt pentru exacerbarea acută a insuficienței cardiace cronice: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1541-1547.

Mebazaa, A., Nieminen, MS, Packer, M., și colab. (2007). Levosimendan vs dobutamina pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată: studiul randomizat SURVIVE. JAMA, 297, 1883-1891.

Adams, KF, Fonarow, GC, Emerman, CL, et al. (2005). Caracteristicile și rezultatele pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă în Statele Unite: justificare, proiectare și observații preliminare din primele 100.000 de cazuri din Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE). Am Heart J, 149, 209-216.

Fonarow, GC, Adams, KF, Abraham, WT și colab. (2005). Stratificarea riscului pentru mortalitatea în spital în insuficiența cardiacă acută decompensată: clasificarea și analiza arborelui de regresie. JAMA, 293, 572-580.

Abraham, WT, Adams, KF, Fonarow, GC și colab. (2005). Mortalitatea în spital la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată tratați cu inotropi intravenos versus

vasodilatatoare: o analiză din Registrul naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHERE). J Am Coll Cardiol, 46, 57-64.

Juurlink, DN, Mamdani, MM, Lee, DS, et al. (2004). Ratele de hiperkaliemie după publicarea studiului randomizat de evaluare a Aldactone. N Engl J Med, 351, 543551.

Woolf, SH (1990). Orientări de practică: o nouă realitate în medicină. Arch Intern Med, 150, 1811-1818.

Haburchak, DR, Mitchell, BC şi Boomer, CJ (2008). Medicina Quijotică: legile fizice şi economice neglijate cu pericol de îngrijire a sănătăţii şi educaţie medicală. AcadMed, 83, 1140-1145.

Watcher, RM (2006). Consecinţele aşteptate şi neprevăzute ale revoluţiilor calităţii şi ale tehnologiei informaţiei. JAMA, 295, 2780-2783.

Sackett, DL (1997). O ştiinţă pentru arta consensului. J Natl Cancer Inst, 89, 1003-1005.

CAPITOLUL 41

Inima diastolică şi sistolică

Eşec, 610

**Prevenirea bolilor**

**în Insuficienţă cardiacă**

Viorel G. Florea şi Jay N. Cohn

În ciuda progreselor în terapia afecţiunilor cardiovasculare, insuficienţa cardiacă rămâne un proces provocator de boală, cu o prevalenţă ridicată (Figura 41-1) şi un prognostic sumbru pe termen lung (vezi capitolul 22).1 Deşi rata evenimentelor fatale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă a scăzut2, numărul brut de decese atribuite afecţiunii a crescut,1 deoarece incidenţa afecţiunii a crescut (1-24). Îmbătrânirea populaţiei şi creşterea duratei de supravieţuire a pacienţilor cu infarct miocardic acut sunt considerate a fi unii factori care contribuie la povara tot mai mare a insuficienţei cardiace cronice. Mai mult decât retenţie, remodelare vasculară), această discuţie este o încercare de a caracteriza mecanismele

specifice ale efectului stărilor comorbide şi tratamentul acestora asupra dezvoltării insuficienţei cardiace.

INSUFICIENTIA CARDIACA DIASTOLICA SI SISTOLICA

Deşi existenţa insuficienţei cardiace diastolice, prin deosebire de insuficienţa cardiacă sistolică, a fost recunoscută înainte de 194010, mecanismele care produc în cele din urmă aceste două fenotipuri de insuficienţă cardiacă cronică rămân, în prezent, în mare măsură necunoscute. insuficienţă.13 Miocardul şi ventriculul stâng al majorităţii pacienţilor cu insuficienţă cardiacă au, de fapt, multe asemănări şi sunt anormale atât în timpul sistolei, cât şi în timpul diastolei, indiferent de fracţia de ejecţie. Miocardul la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică sau boală de inimă hipertensivă este caracterizat în mod similar prin creşterea masei ventriculare stângi, hipertrofie a miocitelor şi creşterea colagenului interstiţial14,15. Miocardul hipertrofic în aceste şi alte afecţiuni prezintă anomalii similare de manipulare a calciului şi anomalii funcţionale similare ale contracţiei şi relaxării16. Miocardul de la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă şi de la cei cu cardiomiopatie hipertrofică demonstrează o întârziere similară a recaptării diastolice a calciului citosolic, în asociere cu relaxarea întârziată.16

Deşi clasificarea insuficienţei cardiace sistolice şi diastolice a fost o provocare,17 elementul cheie care diferenţiază cele două tipuri de insuficienţă cardiacă este prezenţa sau absenţa dilataţiei şi remodelării ventriculare.7 Prezenţa unor afecţiuni considerate factori de risc, cum ar fi hipertensiunea sau diabetul, duce la apoptoză şi necroză a miocitelor. procesul este lent şi cronic, ventriculul îşi poate menţine dimensiunea şi forma (nu se remodelează) şi, prin urmare, îşi păstrează fracţia de ejecţie.20 În injuriile acute ale ventriculului, ca şi în infarctul miocardic, modificări ale topografiei

atât regiunile infarctate, cât şi cele neinfarctate ale ventriculului pot duce la mărirea ventriculară progresivă.21 Scăderea fracţiei globale de ejecţie a ventriculului stâng rezultă în mare parte din dilatarea şi remodelarea ventriculară (Figura 41-4).22

Trăsăturile distinctive ale remodelării în insuficienţa cardiacă diastolică şi insuficienţa cardiacă sistolică sunt ilustrate în Figura 41-5 (vezi şi capitolul 14).23-24 În insuficienţa cardiacă sistolica, dimensiunea cavităţii ventriculare stângi este mărită, forma şi geometria ventriculară sunt modificate cu o creştere mai mare în transversal decât în axa lungă, stresul peretelui este crescut şi fracţia de ejecţie este redusă. Masa este crescută, dar raportul masă-cavitate rămâne neschimbat sau este scăzut. În insuficienţa cardiacă diastolică, dimensiunea cavităţii rămâne neschimbată sau poate chiar scădea şi, de obicei, există o creştere a grosimii şi masei peretelui; cu toate acestea, raportul masă-cavitate este crescut substanţial, stresul peretelui terminal-diastolic este crescut, stresul sistolic al peretelui rămâne normal, iar fracţia de ejecţie rămâne normală sau poate fi chiar mai mare decât normal.13,23.

Fracţia de ejecţie nu oferă informaţii cu privire la capacitatea funcţională.25 Mai degrabă, la pacienţii cu fracţie de ejecţie normală26 şi la cei cu fracţie de ejecţie scăzută27, starea funcţională este legată parţial de capacitatea ventriculară pentru distensia diastolică şi recrutarea preîncărcării în timpul efortului. Konstam şi asociaţii27 au observat că, printre pacienţii cu fracţie de ejecţie scăzută, distensia diastolică în timpul efortului, însoţită de creşterea volumului stroke asociată, distinge pacienţii asimptomatici de cei cu simptome de insuficienţă cardiacă. Prin urmare, atât la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie scăzută, cât şi la cei cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie mai normală, miocardul şi ventriculul stâng funcţionează anormal atât în timpul sistolei, cât şi al diastolei. Fracţia de ejecţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică, mai degrabă decât să semnifice procese fiziopatologice distincte, distinge în principal modelul de remodelare hipertrofică a ventriculului stâng: dilatarea cavităţii hipertrofice versus îngroşarea concentrică hipertrofică fără dilatarea cavităţii.

DISTINGUAREA RETENŢEI DE LICHID DE ANORMALITATILE ÎN PERFORMANŢA VENTRICULARĂ

Sindromul clinic al insuficienţei cardiace rezultă de obicei atât din afectarea performanţei ventriculare stângi, cât şi din congestia circulatorie (vezi capitolul 18). Această congestie este agravată

Procent afectat în populaţia >40 de ani

Impact la nivel de populaţie

**FIGURA 41-3 Piramida insuficienţei cardiace (IC) în populaţie şi efectul potenţial al unei game de strategii preventive şi de tratament în scăderea ratelor mortalităţii specifice vârstei. IMC, indicele de masă corporală; HTA, hipertensiune arterială; IM, infarct miocardic. (De la Young J, Narula J. Preface prevention should take the central stage. Cardiol Clin 2007;25[4]:xi-xiii; date from Yusuf S, Pitt B. A lifetime of prevention: the case of heart failure. Circulation 2002;106:2997-2998.)**

Dovezi considerabile din studii experimentale şi clinice şi investigaţii epidemiologice indică rolul critic al hipertensiunii arteriale în patogenia insuficienţei cardiace (vezi capitolul 28). Nivelurile crescute ale tensiunii arteriale diastolice şi în special sistolice sunt factori majori de risc pentru dezvoltare

Volumul telediastolic (mL/m2)

**FIGURA 41-4 Relaţia dintre volumul telediastolic al ventriculului stâng şi fracţia de ejecţie (FE) la trei niveluri de indice cardiac şi la o frecvenţă cardiacă constantă de 70 bătăi/minut. În insuficienţa cardiacă cronică, un EF scăzut indică puţin despre contractilitate sau încărcare ventriculară stângă; identifică mai ales un ventricul stâng care s-a remodelat cu dilatare. (De la Konstam MA. „Disfuncţia sistolică şi diastolică" în insuficienţa cardiacă? E timpul pentru o nouă paradigmă. J Card Fail 2003;9:1-3.)**

de insuficienţă cardiacă.28-29 De asemenea, hipertensiunea arterială este însoţită frecvent de factori de risc metabolic şi de obezitate, care cresc ei înşişi riscul de insuficienţă cardiacă. Pe baza datelor de urmărire pe 44 de ani ale studiului Framingham Heart Study, 75% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă au antecedente de hipertensiune arterială.1-9 Riscul atribuit populaţiei de insuficienţă cardiacă asociată cu hipertensiunea arterială este de 39% la bărbaţi şi 59% la femei.28 Deoarece aproape 33% dintre adulţii din Statele Unite au hipertensiune arterială,30 strategiile de prevenire a insuficienţei cardiace sunt parte integrantă a insuficienţei cardiace.

Atât hipertensiunea acută, cât şi cea cronică au fost legate de riscul de insuficienţă cardiacă. Creşterea bruscă a tensiunii arteriale (cum ar fi în urgenţele hipertensive) poate duce la încordare ventriculară stângă acută şi insuficienţă cardiacă acută31 şi este o cauză frecventă precipitantă pentru decompensare la un pacient cu insuficienţă cardiacă cronică.32 Progresia de la hipertensiune arterială cronică la modificări ventriculare structurale şi apoi la asimptomatice diastolice şi sistolice ale ventriculului este bine stabilită de investigaţii longitudinale ale cohort-defuncţii ventriculare. studii, precum Framingham Heart Study.28

Tensiunea arterială crescută impune o sarcină hemodinamică mai mare asupra miocardului şi duce la hipertrofie ventriculară stângă33,34 (Figura 41-6). Hipertrofia ventriculară stângă este asociată cu creşterea rigidităţii miocardice şi scăderea complianţei, iniţial în timpul efortului şi ulterior în repaus.35-37 Hipertrofia concentrică iniţială (perete gros, volum normal al camerei şi raport mare masă-volum) ajută la menţinerea normală a tensiunii peretelui în ciuda presiunii intraventriculare ridicate (Figura 41-7). Deoarece stresul sistolic (postîncărcare) este un factor determinant major al performanţei de ejecţie, normalizarea stresului sistolic ajută la menţinerea unui volum normal de stropit, în ciuda necesităţii de a genera niveluri ridicate de presiune sistolice.38

Deoarece sarcina de impedanţă cu care se confruntă ventriculul stâng este dependentă de presiunea la toate nivelurile de presiune, beneficiul scăderii acestei sarcini vasculare poate fi demonstrat la toţi pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă, indiferent de nivelul presiunii absolute. În plus, modificările presiunii arterei brahiale pot să nu servească drept ghid adecvat pentru reducerea încărcării de impedanţă pe ventriculul stâng. Constricţia şi rigidizarea arterelor mici în punctele de ramificare şi în microcirculaţie măresc undele reflectate care pot impune o sarcină de presiune aortică sistolica tardivă asupra golirii ventricularului stâng, care nu este detectabilă în braţ. Prin urmare, terapia care relaxează aceste artere mici poate avea un beneficiu mai mare decât este evident din măsurarea standard a tensiunii arteriale. În plus, totuşi, unele dintre beneficiile terapiei antihipertensive asupra dezvoltării insuficienţei cardiace pot fi mediate de mecanisme fără presiune. Îmbunătăţirea funcţiei endoteliale poate afecta favorabil perfuzia coronariană, iar unele medicamente pot inhiba modificările structurale în ventriculul stâng, independent de reducerea presiunii.

Controlul agresiv al tensiunii arteriale este cea mai eficientă abordare pentru a reduce incidenţa insuficienţei cardiace la o populaţie hipertensivă.39 O serie de studii clinice au demonstrat beneficiul tratării hipertensiunii arteriale în prevenirea insuficienţei cardiace (vezi şi capitolul 28).40-44 Studiile de prevenire primară au demonstrat o reducere cu până la 50% a incidenţei insuficienţei cardiace care sunt trataţi cu hipertensiune arterială la pacienţii cu hipertensiune arterială44. Hipertensiunea arterială în studiul „Very Elderly" a obţinut o reducere de 04% a riscului relativ de insuficienţă cardiacă cu indapamidă diuretică, cu sau fără inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) perindopril (Figura 41-8).47

TAS medie pe 30 de ani

Inhibarea sistemului renină-angiotensină cu inhibitori ai ECA sau blocanţi ai receptorilor angiotensinei (BRA) pare să exercite un beneficiu mai mare asupra hipertrofiei şi remodelării ventriculare stângi decât ar fi prezis din efectul lor de scădere a presiunii. Eficacitatea lor în reducerea evenimentelor morbide la pacienţii nehipertensivi cu boală aterosclerotică poate implica mecanisme independente de presiune, precum şi dependente de presiune.48-49.

**P-blocantele sunt, de asemenea, eficiente în prevenirea insuficienţei cardiace la pacienţii hipertensivi, parţial prin reducerea presiunii şi parţial prin inhibarea remodelării structurale a ventriculului stâng. Terapia diuretică este, de asemenea, eficientă în prevenirea insuficienţei cardiace, nu numai prin reducerea tensiunii arteriale, ci şi prin contracţia volumului intravascular, care reduce riscul de congestie. Nu se ştie că diureticele afectează direct remodelarea. Antagoniştii canalelor de calciu, în special amlodipina, contribuie la prevenirea insuficienţei**

**cardiace prin efectele lor vasculare puternice care reduc tensiunea arterială şi diminuează undele reflectate. Aceste medicamente probabil nu inhibă direct remodelarea ventriculului stâng. Eşecul a-blocantelor de a preveni insuficienţa cardiacă sau de a încetini progresia acesteia este în concordanţă cu lipsa de eficacitate a acestor medicamente în inhibarea remodelării cardiace structurale.**

Diabet zaharat şi insuficienţă cardiacă

(vezi capitolul 26)

Numărul pacienţilor cu diabet zaharat continuă să crească în societăţile industriale, în principal din cauza schimbărilor în stilul de viaţă (aportul excesiv de calorii şi grăsimi şi scăderea activităţii fizice). Dintre americanii cu vârsta de 20 de ani sau peste, 9,0% au diabet zaharat, iar dintre cei cu vârsta de 00 de ani sau mai mult, 21% au diabet zaharat.1 Din 1990, prevalenţa pacienţilor cu diagnostic de diabet a crescut cu 01%.50 Datele din Framingham Heart Study indică o dublare a incidenţei diabetului zaharat din 19901, cel mai dramatic din 19901. Cea mai mare parte a creşterii incidenţei absolute a diabetului a avut loc la persoane cu un indice de masă corporală (IMC) de 30 kg/m2 sau mai mare.51 Cercetătorii de la Clinica Mayo au descoperit că prevalenţa diabetului zaharat a crescut cu 3,8% pe an din 1990. Printre pacienţii la care insuficienţa cardiacă a fost diagnosticată pentru prima dată în 1999, şansele de a avea diabet zaharat erau aproape de patru ori mai mari decât pentru cei diagnosticaţi cu insuficienţă cardiacă20. mai devreme.52 La nivel mondial, prevalenţa diabetului zaharat pentru toate grupele de vârstă a fost estimată la 2,8% în 2000 şi se estimează că va fi de 4,4% în 2030.53 Se estimează că numărul total de persoane cu diabet zaharat va creşte de la 171 de milioane în 2000 la 300 de milioane în ţările în curs de dezvoltare este de aşteptat să crească prevalenţa diabetului zaharat între 2,503 şi 3. 2000 şi 2010; se estimează că ratele din ţările africane şi asiatice vor creşte de două până la trei ori nivelul actual54,55.

Diabetul şi rezistenţa la insulină sunt factori de risc importanţi pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace.50 Prezenţa

FIGURA 41-7 Legea lui LaPl as. Cu cât raza vasului (R) este mai mare, cu atât tensiunea peretelui (T) trebuie să fie mai mare pentru a rezista la o anumită presiune internă a fluidului (P). Pentru o rază de vas şi o presiune internă dată, un vas sferic are jumătate din tensiunea peretelui unui vas cilindric.

diabetul zaharat clinic creşte semnificativ probabilitatea de insuficienţă cardiacă la pacienţii fără boală cardiacă structurală57 şi afectează negativ rezultatele pacienţilor cu insuficienţă cardiacă stabilită.58-59 Într-un studiu efectuat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, peste 50 de ani, şi a căror albumină urinară a fost mai mare de 20 mg/L, 4% dintre pacienţi au dezvoltat insuficienţă cardiacă în perioada de studiu36% Studiul Framingham Heart a arătat că prevalenţa insuficienţei cardiace a fost de două ori mai mare în rândul bărbaţilor diabetici şi de cinci ori mai mare în rândul femeilor diabetice cu vârsta cuprinsă între 45 şi

74 de ani decât în cazul grupurilor de control nondiabetice de vârstă egală. boala a arătat că diabetul a fost cel mai puternic factor de risc. Pacienţii diabetici cu niveluri de glucoză din sânge mai mari de 300 mg/dL au avut un risc ajustat de a dezvolta insuficienţă cardiacă de trei ori mai mare decât cel al pacienţilor diabetici cu niveluri controlate ale glicemiei a jeun.62

Apariţia insuficienţei cardiace reprezintă o întorsătură prognostică majoră şi nefavorabilă în viaţa unui pacient diabetic. Insuficienţa cardiacă este cel mai frecvent diagnostic de admitere pentru pacienţii diabetici şi mai mult de o treime dintre pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 mor din cauza insuficienţei cardiace.61,63-65 Dintre pacienţii care necesită spitalizare pentru insuficienţă cardiacă în Statele Unite, 44% au diabet; acest procent pare să crească în timp.66 Într-o cohortă comunitară de 665 de subiecţi cu insuficienţă cardiacă din Olmsted County, Minnesota, rata de supravieţuire la 5 ani a fost de 46% doar în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, dar doar de 37% în rândul celor cu insuficienţă cardiacă şi diabet zaharat.52

Motivul de bază al prevalenţei crescute a insuficienţei cardiace în rândul pacienţilor diabetici este prezenţa unei cardiomiopatii diabetice distincte, care se caracterizează structural prin hipertrofie a cardiomiocitelor, microangiopatie, disfuncţie endotelială şi fibroză miocardică.18,67 La nivel celular, cardiomiopatia diabetică este asociată cu defecte ale receptorilor catechole şi subreglare cronice subcelulare. niveluri crescute de catecolamine.68,69 De asemenea, la modelele animale cu debutul hiperglicemiei, apar modificări ale transportului miocardic de calciu şi modificări ale proteinelor contractile, ambele duc la disfuncţie sistolică şi diastolică care se agravează pe măsură ce conţinutul de colagen al miocardului creşte.68,70,71. Aceste studii nu numai că au confirmat dovezi ale disfuncţiei diastolice la pacienţii asimptomatici cu diabet zaharat, dar au demonstrat şi o relaţie directă între amploarea disfuncţiei diastolice şi controlul glicemic (Figura 41-9). boala.63

Deşi nici Studiul privind controlul şi complicaţiile diabetului zaharat în diabetul de tip 1, nici Studiul prospectiv al bazei de date din Marea Britanie (UKPDS) în diabetul de tip 2 nu au arătat o reducere a evenimentelor cardiovasculare cu control intensiv al glicemiei73,74, o componentă prospectivă, observaţională a UKPDS a evidenţiat o relaţie continuă între expunerea glicemică şi dezvoltarea insuficienţei cardiace fără un risc absolut de reducere a 1%, astfel încât hemoglobinei glicozilate (HbA1c), a existat o scădere asociată cu 16% a spitalizării pentru insuficienţă cardiacă (Figura 41-10).75 Descoperiri similare au fost raportate, de asemenea, într-un studiu de cohortă mare din Statele Unite.76 Un alt studiu a arătat că nivelurile de glucoză a jeun sunt predictive pentru spitalizări pentru insuficienţă cardiacă congestivă, cu o creştere de 10% a riscului de spitalizare pentru fiecare insuficienţă cardiacă. Creştere cu 18-mg/dL (1-mmol) a glicemiei a jeun.77

Obţinerea unui control glicemic optim ar trebui să fie un obiectiv atât în prevenirea, cât şi în tratamentul insuficienţei cardiace la pacienţii cu diabet. Studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) a indicat un prejudiciu nerecunoscut anterior al scaderii intensive a glicemiei la pacientii cu diabet de tip 2 cu risc crescut78; cu toate

acestea, aceste rezultate nu au fost confirmate în studiul Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE)79 şi nu trebuie neapărat interpretate ca diminuând importanţa controlului glicemic.80

INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

*P = 0,021*

Concentraţia medie actualizată a hemoglobinei A1c (%)

**FIGURA 41-10 Riscul relativ de insuficienţă cardiacă în raport cu hemoglobina glicozilată (HgbA1c) în studiul prospectiv privind diabetul din Regatul Unit. (Din Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Asociaţia glicemiei cu complicaţiile macrovasculare şi microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 35): studiu observaţional prospectiv. BMJ 2000;321:405-412.)**

Alegerea agentului hipoglicemiant oral care poate fi utilizat este limitată. De exemplu, metforminul este contraindicat în prezenţa fie a insuficienţei cardiace, fie a insuficienţei renale, iar precauţiile se aplică şi la utilizarea tiazolidindionelor.81-82 Pe lângă tratarea hiperglicemiei, este crucial să se controleze toate celelalte riscuri cardiovasculare şi metabolice şi să se prevină complicaţiile la pacienţii cu diabet zaharat. Inhibitorii ECA sau ARA pot preveni dezvoltarea bolii organelor terminale şi apariţia evenimentelor clinice la pacienţii cu diabet zaharat, chiar şi la cei care nu au hipertensiune arterială. infarct, şi moarte cardiovasculară.48 De asemenea, utilizarea BRA la pacienţii cu diabet zaharat şi hipertensiune arterială sau hipertrofie ventriculară stângă s-a dovedit că reduce incidenţa primei spitalizări pentru insuficienţă cardiacă, pe lângă faptul că are alte efecte benefice asupra funcţiei renale.86-88.

Boala aterosclerotică şi insuficienţa cardiacă (vezi capitolul 23)

Pacienţii cu boală aterosclerotică cunoscută (de exemplu, a vaselor de sânge coronariene, cerebrale sau periferice) prezintă un risc crescut de a dezvolta insuficienţă cardiacă. Rolul bolii coronariene şi al infarctului miocardic ca antecedent major al insuficienţei cardiace a fost bine stabilit.89,90 Atât în Europa, cât şi în Statele Unite, boala coronariană a fost raportată a fi cea mai frecventă cauză de insuficienţă cardiacă. cardiomiopatie", până la 25% pot avea dovezi de boală coronariană la autopsie.94 Într-adevăr, pacienţii cu „cardiomiopatie neischemică" pot dezvolta evenimente ischemice clinice, ceea ce sugerează că boala coronariană nu poate fi doar un „spectator nevinovat" la aceşti pacienţi.95 Prezenţa bolii coronariene subiacente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă contribuie la morbiditatea şi mortalitatea9. boala epicardică, boala coronariană microvasculară este, de asemenea, larg răspândită şi adesea subrecunoscută.97 Ateroscleroza coronariană silenţioasă din punct de vedere clinic este foarte răspândită în populaţia generală, inclusiv la copii şi adulţii

tineri.98,99 Aceste date sugerează că boala aterosclerotică coronariană (epicardică sau microvasculară, clinic evidentă sau silentioasă) poate duce la predispoziţie acută sau la predispoziţie ventriculară cronică. disfuncţie şi insuficienţă cardiacă simptomatică. Conform actualizării din 2008 a statisticilor privind bolile de inimă şi accidentul vascular cerebral1, proporţia persoanelor cu un prim infarct miocardic care dezvoltă insuficienţă cardiacă în 5 ani este de 7% dintre bărbaţi şi 12% dintre femei la 40-69 de ani şi 22% dintre bărbaţi şi 25% dintre femei la vârsta de 70 de ani sau mai mult.

Riscul de boală coronariană şi infarct miocardic poate fi redus prin modificarea factorilor de risc clasici (de exemplu, controlul hipertensiunii arteriale).45,46 Factorii de risc pot fi modificaţi favorabil prin modificări ale stilului de viaţă, inclusiv reducerea greutăţii şi încetarea consumului de tutun. Câteva studii ample de pacienţi cu infarct miocardic au arătat o reducere a incidenţei insuficienţei cardiace cu mai multe strategii de tratament.100-104 Inhibitorii ECA reduc incidenţa insuficienţei cardiace cu 23% în rândul pacienţilor cu boală coronariană şi funcţie sistolică normală şi cu 37% în rândul pacienţilor care au redus funcţia sistolică a ventriculului stâng cu un tratament tristritor de lungă durată. a scăzut riscul finalului primar de deces cardiovascular, infarct miocardic şi accident vascular cerebral în rândul pacienţilor cu boală vasculară stabilită cu risc ridicat, care nu prezentau dovezi de insuficienţă cardiacă sau de fracţie de ejecţie a ventriculului stâng redus la momentul randomizării, dar incidenţa insuficienţei cardiace noi nu a fost un obiectiv primar sau secundar48. infarct miocardic sau stop cardiac.105 Un studiu amplu mai recent de inhibare a ECA versus placebo nu a reuşit să arate o reducere a obiectivului primar compus, deşi o analiză post-hoc a arătat o oarecare reducere a spitalizării pentru insuficienţă cardiacă.106

Studiile observaţionale şi investigaţiile clinice mici au sugerat că inhibitorii hidroximetilglutaril-coenzimei A reductază (statine) pot fi benefice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă ischemică şi nonischemică. Obiectivul principal compozit de deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic non-fatal sau accident vascular cerebral nefatal.111 Rolul statinelor în insuficienţa cardiacă rămâne astfel incert şi pot fi necesare studii suplimentare pentru a rezolva această incertitudine.

Sindromul metabolic şi insuficienţa cardiacă (vezi capitolul 20)

Termenul „sindrom metabolic” se referă la un grup de factori de risc pentru boli cardiovasculare şi diabet zaharat de tip 2. Conform Panelului III de tratament pentru adulţi a Programului naţional de educaţie pentru colesterol, sindromul metabolic este diagnosticat atunci când sunt prezenţi trei sau mai mulţi dintre următorii cinci factori de risc112: (1) glicemia plasmatică a jeun de 100 mg/dL sau mai mare; (2) nivelul colesterolului lipoproteinelor de înaltă densitate (HDL) mai mic de 40 mg/dl la bărbaţi sau mai mic de 50 mg/dl la femei; (3) niveluri de trigliceride de 150 mg/dL sau mai mari; (4) circumferinţa taliei de 102 cm sau mai mult la bărbaţi sau de 88 cm sau mai mult la femei; şi (5) tensiune arterială sistolică de 130 mm Hg sau mai mare sau tensiune arterială diastolică de 85 mm Hg sau mai mare sau prezenţa unui tratament medicamentos pentru hipertensiune arterială. Prevalenţa sindromului metabolic atinge niveluri epidemice şi variază de la 6,7%

în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 20 şi 29 de ani până la 43,5% pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 60 şi 69 de ani şi 42,0% pentru cei cu vârsta de 70 de ani sau peste.113.114 Prevalenţa ajustată în funcţie de vârstă a sindromului metabolic este similară pentru bărbaţi şi femei240%). (23.4%).113

Deşi desemnarea sindromului metabolic ca o condiţie fiziopatologică unică şi ca un predictor al bolii a fost pusă sub semnul întrebării,115 majoritatea clinicienilor şi cercetătorilor au susţinut de mult timp că anumiţi factori de risc metabolic sunt predispuşi să apară în grupuri şi că această grupare creşte riscul de diabet,116 insuficienţă cardiacă117 şi morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară generală.118 nu au avut sindrom metabolic au avut cel mai mic risc pentru evenimente cardiovasculare, cei cu sindrom metabolic au avut un nivel intermediar de risc, iar cei cu diabet zaharat au avut cel mai mare risc (Figura 41-11).119

Mecanismele care stau la baza riscului cardiovascular crescut asociat cu sindromul metabolic par să implice leziuni sub-clinice ale organelor.120 Dintre pacienţii cu hipertensiune arterială, dar fără diabet, cei cu sindrom metabolic par mai probabil să aibă microalbuminurie, hipertrofie ventriculară stângă şi grosime crescută a intimei carotidei decât cei fără sindrom metabolic120. hipertrofia ventriculară.120 Alterările căilor metabolice, reacţiile inflamatorii şi alte procese celulare pot creşte riscul de ateroscleroză în stare rezistentă la insulină. De exemplu, există din ce în ce mai multe dovezi pentru interacţiunile celulare între căile de semnalizare implicate în acţiunile insulinei şi sistemul renină-angiotensină.121-122 Receptorii nucleari activaţi de proliferarea peroxizomilor (PPAR) par, de asemenea, să joace un rol în mecanismele aterogene care stau la baza sindromului metabolic. PPAR-urile reglează expresia unei varietăţi de gene şi modulează metabolismul lipidelor, controlul glicemic şi inflamaţia şi tonusul vascular.123 Modularea acţiunilor legate de PPAR de către factorii de risc cardiovascular, cum ar fi obezitatea şi excesul de greutate, poate duce la promovarea bolii aterosclerotice.123

Tratamentul sindromului metabolic constă în gestionarea agresivă a fiecăreia dintre componentele sale individuale, inclusiv scăderea concentraţiei de glucoză a jeun, dislipidemie şi hipertensiune arterială. Grupul de Cercetare a Programului de Prevenire a Diabetului a evaluat beneficiile intervenţiei în stilul de viaţă (scăderea în greutate şi creşterea activităţii fizice) în comparaţie cu agentul antihiperglicemic metformin pentru prevenirea diabetului la persoanele cu concentraţii crescute de glucoză în post şi postsarcina.124 Ambele tratamente au scăzut incidenţa diabetului nou debut, dar intervenţia în stilul de viaţă a dus la o incidenţă mai mică a diabetului zaharat (P <140). În ciuda programelor de educaţie publică care îndeamnă adulţii şi copiii să modifice stilul de viaţă, incluzând alegeri alimentare sănătoase şi mai multă activitate fizică, majoritatea americanilor nu respectă recomandările dietetice sau de exerciţii fizice pentru menţinerea sănătăţii. sau recomandări de fumat.125

Medicamentele care vizează PPAR-a (de exemplu, fenofibrat şi gemfibrozil) sunt utilizate în tratamentul sindromului metabolic. Fibraţii scad nivelul de trigliceride, cresc colesterolul HDL şi pot avea unele efecte antiinflamatorii; cu toate acestea, efectul lor asupra

rezultatelor bolilor cardiovasculare continuă să fie evaluat.126 Printre pacienţii cu toleranţă redusă la glucoză şi boli cardiovasculare sau factori de risc, utilizarea valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină împreună cu modificarea stilului de viaţă a condus la o reducere relativă de 14% a incidenţei diabetului, dar nu a redus rata evenimentelor cardiovasculare.127 sindrom.128

Obezitatea şi insuficienţa cardiacă (vezi capitolul 20)

Obezitatea continuă să fie o preocupare principală de sănătate publică în Statele Unite.129,130 Tendinţa către creşterea obezităţii în această ţară este alarmantă.131 Între 1980 şi 2002, prevalenţa obezităţii s-a dublat în rândul adulţilor cu vârsta de 20 de ani sau mai mult, iar prevalenţa excesului de greutate s-a triplat la copii şi adolescenţi cu vârsta de până la 9136 ani. prevalenţa excesului de greutate şi a obezităţii (IMC > 25 kg/m2) a crescut de la 64,5% în perioada 1999-2000 la 66,3% în perioada 2003-2004. Prevalenţa obezităţii (IMC > 30 kg/m2) a crescut în această perioadă de la 30,5% la 32,2%. Obezitatea extremă (IMC >40,0 kg/m2) a crescut de la 4,7% la 4,8%.133 Organizaţia Mondială a Sănătăţii estimează că până în 2015, numărul persoanelor supraponderale la nivel global va creşte la 2,3 miliarde, iar peste 700 de milioane vor fi obezi. ţări, în special în mediul urban.1

În mai multe studii, IMC a fost evaluat ca factor de risc pentru remodelarea ventriculului stâng şi insuficienţa cardiacă evidentă. În aceste investigaţii, obezitatea a fost asociată în mod consecvent cu hipertrofia şi dilatarea ventriculului stâng,134-137 care sunt precursori cunoscuţi ai insuficienţei cardiace.138-139 În populaţia Framingham Heart Study, excesul de greutate şi grade mai mici de obezitate au fost asociate cu un risc crescut de insuficienţă cardiacă (Figura 41-12).140. predictor puternic al mortalităţii142-144 şi este asociat cu o creştere semnificativă a riscului de accident vascular cerebral.145 Unii cercetători susţin, şi pe bună dreptate, că, dacă prevalenţa obezităţii rămâne necontrolată în Statele Unite, tendinţele favorabile ale morbidităţii şi mortalităţii bolilor cardiovasculare vor fi probabil inversate.146

Există mai multe mecanisme plauzibile pentru asocierea dintre obezitate şi insuficienţă cardiacă. IMC crescut este un factor de risc pentru hipertensiune arterială, diabet zaharat147-148 şi dislipidemie131, toate acestea măresc riscul de infarct miocardic,149,150 un antecedent important al insuficienţei cardiace. ure.28-29-57-151-152 IMC crescut este asociat cu remodelarea ventriculară stângă I alterată,134-138 posibil ca rezultat al încărcării hemodinamice crescute,153,154 activării neurohormonale155 şi stres oxidativ crescut.155,156 Ţesutul adipos acţionează ca o substanţă secretă a hormonilor CH4 a inflamatorii155,156. stabilesc şi promovează formarea plăcilor de ateroscleroză.157 Recent, Zhou şi colegii158 au ridicat posibilitatea unui efect direct al obezităţii asupra miocardului prin demonstrarea steatozei cardiace şi a lipoapoptozei într-un model animal de obezitate.

Eforturile de promovare a greutăţii corporale optime pot avea un efect asupra unui număr de manifestări ale bolilor cardiovasculare, inclusiv insuficienţa cardiacă. O serie de strategii au fost folosite pentru a trata obezitatea, inclusiv dieta, exerciţiile fizice, terapia comportamentală, medicamentele şi intervenţia chirurgicală. Pentru a alege dintre aceste tratamente, clinicienii trebuie să evalueze riscurile legate de obezitate pentru pacientul individual şi să echilibreze aceste riscuri cu orice

**618 posibile probleme cu tratamentul. Deoarece toate medicamentele prezintă în mod inerent mai multe riscuri decât dieta şi exerciţiile fizice, medicamentele I ar trebui alese numai pentru persoanele la care beneficiul justifică riscul.159 Acest proces de evaluare este deosebit de important deoarece tratamentul medicamentos pentru obezitate a fost afectat de o serie de probleme de-a lungul anilor. De când CH 41 a introdus hormonul tiroidian pentru tratarea obezităţii în 1893, aproape fiecare medicament care a fost încercat la pacienţii obezi a provocat rezultate atât de nedorite încât a trebuit să fie întrerupt. Astfel, orice medicament nou pentru tratamentul obezităţii trebuie utilizat cu prudenţă, cu excepţia cazului în care profilul de siguranţă îl va face acceptabil pentru aproape toată lumea. Dacă o persoană doreşte să slăbească, el sau ea trebuie să intre într-o stare de echilibru energetic negativ, în care energia absorbită ca hrană este în medie mai mică decât energia necesară activităţilor zilnice. Comparativ puţine medicamente sunt disponibile în prezent pentru tratamentul pacienţilor supraponderali.159-162 Medicamentele pentru promovarea scăderii în greutate sunt indicate în primul rând ca adjuvant la pacienţii care nu răspund la metodele nefarmacologice şi care prezintă un risc medical substanţial din cauza obezităţii lor.163 Chirurgia bypass gastric este o opţiune în cazurile de obezitate şi în care intervenţia este foarte refractivă la terapia BMI40. kg/m2. Un studiu a atestat beneficiile bypass-ului la pacienţi selectaţi, demonstrând o reducere semnificativă a bolilor cardiovasculare, a cancerului, a diabetului zaharat şi a tuturor cauzelor de deces.164**

Boala pulmonară obstructivă cronică şi insuficienţa cardiacă

Deşi statisticile precise cu privire la prevalenţa BPOC sunt surprinzător de limitate, se estimează că aproximativ 14 milioane de oameni din Statele Unite au această afecţiune.165 BPOC este acum a patra cauză de deces în Statele Unite şi este singura cauză comună de deces a cărei incidenţă este în creştere.165 Importanţa BPOC ca cauză de deces este probabil subestimată, ca şi altă cauză comună a decesului. Prevalenţa şi ratele mortalităţii cauzate de BPOC sunt, de asemenea, în creştere.166 Organizaţia Mondială a Sănătăţii estimează că până în 2020, BPOC va fi a cincea cea mai răspândită boală la nivel mondial şi a treia cea mai frecventă cauză de deces.167 Motivele pentru creşterea dramatică a BPOC includ reducerea mortalităţii din alte cauze, cum ar fi bolile în ţările industrializate şi bolile cardiovasculare în curs de dezvoltare şi creşterea bolilor infecţioase în ţările industrializate şi infecţioase în ţările în curs de dezvoltare. poluarea mediului în ţările în curs de dezvoltare.165

Rata riscului de a dezvolta insuficienţă cardiacă la pacienţii cu BPOC este de 4,5, în comparaţie cu controlul de vârstă fără BPOC, după ajustări pentru factorii de risc cardiovascular.168 Dintre afecţiunile comorbid asociate frecvent cu insuficienţa cardiacă, BPOC este cea care întârzie cel mai mult diagnosticul de insuficienţă cardiacă şi este cel mai adesea acuzată pentru neaderarea la ghidurile terapeutice, în special insuficienţa cardiacă de trei ori mai mare. în rândul pacienţilor externaţi cu diagnostic de BPOC decât în rândul pacienţilor externaţi fără menţionarea BPOC.170 Programul medical Kaiser Permanente a raportat că rata relativă de spitalizare ajustată în funcţie de vârstă pentru insuficienţă cardiacă a fost de 5,55, iar cota de şanse a insuficienţei cardiace ca afecţiune comorbidă a fost de 8,48 la pacienţii cu BPOC, în comparaţie cu persoanele fără BPOC cu prevalenţa cardiacă între 201% şi 171% la pacienţii cu BPOC. insuficienţă.172-176 Pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi BPOC concomitent au mai multe simptome şi rezultate mai proaste care nu sunt explicate de o funcţie mai slabă a ventriculului stâng (Figura 41-13).177.

Relaţia dintre BPOC şi insuficienţa cardiacă rămâne de elucidat. O ipoteză de lucru care să ţină seama de prevalenţa ridicată a disfuncţiei sistolice ventriculare stângi la pacienţii cu BPOC este că inflamaţia sistemică de grad scăzut

**FIGURA 41-13 Curbele Kaplan-Meier ale decesului în rândul celor 5010 pacienţi înscrişi în Valsartan Heart Failure Trial în funcţie de prezenţa sau absenţa bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC). (De la Staszewsky L, Wong M, Masson S şi colab. Markeri clinici, neurohormonali şi inflamatori şi rolul prognostic general al bolii pulmonare obstructive cronice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: date din studiul Val-HeFT cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail 2007;13:797-804.)**

în BPOC accelerează progresia aterosclerozei coronariene, care în cele din urmă duce la cardiomiopatie ischemică. O astfel de ipoteză se bazează pe faptul că pacienţii cu BPOC au o creştere mai mare a markerilor inflamatori177-178 şi se potriveşte observaţiei clinice a unei incidenţe mai mari a creşterii troponinei177 şi a anomaliilor de mişcare a peretelui ventricular stâng179 observate la pacienţii cu BPOC şi disfuncţie ventriculară stângă. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi BPOC concomitent au o activare mai mare a neurohormonilor, în special norepinefrina şi renina plasmatică.177 BPOC poate duce, de asemenea, la insuficienţă ventriculară dreaptă din hipertensiunea pulmonară, o complicaţie frecventă a BPOC.180 Se presupune, în general, că cauza hipertensiunii pulmonare în BPOC este vasoconstricţia pulmonară hipoxică, care duce la hipertrofie mediană permanentă180.

Deşi bronhodilatatoarele, corticosteroizii şi antibioticele în tratamentul exacerbărilor acute constituie pilonul terapiei medicamentoase actuale pentru BPOC165, renuntarea la fumat este singura strategie care previne progresia neobosită a obstrucţiei fluxului de aer181 şi îmbunătăţeşte supravieţuirea pe termen lung în populaţia cu BPOC. BPOC şi hipoxemie cronică (presiune parţială a oxigenului arterial <55 mm Hg).183 Prezenţa BPOC afectează

tratamentul insuficienţei cardiace, întrucât BPOC este încă văzută ca o contraindicaţie la p-blocarea. Prin urmare, pacienţii cu insuficienţă cardiacă cauzată de disfuncţia sistolică a ventriculului stâng care au şi BPOC sunt adesea lipsiţi de cea mai benefică intervenţie farmacologică. Un număr mare de date indică faptul că pacienţii cu BPOC pot tolera p-blocarea selectivă, iar aceste medicamente nu trebuie neapărat refuzate pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi BPOC concomitent.173

Artrita reumatoidă şi insuficienţa cardiacă

Poliartrita reumatoidă este o boală cronică sistemică inflamatorie şi progresivă, caracterizată prin sinovită inflamatorie persistentă, distrugere articulară şi mortalitate crescută.184,185 Boala cardiovasculară a fost identificată ca cauza principală a unei proporţii substanţiale de decese în rândul pacienţilor cu poliartrită reumatoidă.186 Insuficienţa cardiacă este o cauză importantă care contribuie la boala cardiovasculară.

moartea la pacienţii cu poliartrită reumatoidă.187 Acest exces de mortalitate rezultă în primul rând din incidenţa crescută a insuficienţei cardiace în rândul pacienţilor cu poliartrită reumatoidă în comparaţie cu subiecţii fără poliartrită reumatoidă.187 Nicola şi asociaţii188 au studiat 575 de pacienţi fără antecedente de insuficienţă cardiacă la momentul în care nu era diagnosticat artrita reumatoidă583 artrita reumatoida; riscul relativ de insuficienţă cardiacă cu debut nou în următorii 30 de ani a fost de 1,9 ori mai mare în rândul pacienţilor cu poliartrită reumatoidă după ajustarea pentru vârstă, sex, factorii de risc cardiovascular standard şi prezenţa bolii cardiace ischemice.

Cea mai plauzibilă explicaţie pentru riscul crescut de insuficienţă cardiacă în poliartrita reumatoidă este starea inflamatorie persistentă care caracterizează starea reumatică.189-190 O trăsătură distinctivă a insuficienţei cardiace în artrita reumatoidă este că este mult mai probabil să implice disfuncţie diastolică decât pacienţii cu funcţie sistolică mai mare188. risc de boală coronariană decât subiecţii fără poliartrită reumatoidă.191 Boala coronariană la pacienţii cu poliartrită reumatoidă se caracterizează printr-o placă aterosclerotică mai puţin extinsă şi dovezi mai mari de inflamaţie şi instabilitate a plăcii decât la subiecţii fără poliartrită reumatoidă. şi mai probabil să experimenteze infarct miocardic nerecunoscut şi moarte subită cardiacă.191

Problemele legate de inhibarea factorului de necroză tumorală a (TNF-a) sunt deosebit de complexe. TNF-a, o citokină inflamatorie eliberată de monocitele, macrofagele şi limfocitele T activate, promovează răspunsurile inflamatorii care sunt centrale pentru patogeneza şi progresia poliartritei reumatoide. studii controlate concepute pentru a evalua eficacitatea terapiei cu inhibitori ai TNF-a în tratamentul insuficienţei cardiace. Din păcate, aceste eforturi nu au avut succes; studiile au fost oprite prematur din cauza lipsei de eficacitate şi a unei sugestii de agravare a insuficienţei cardiace la pacienţii trataţi cu inhibitor de TNF-a.194,195 Aceste date au sugerat că inhibitorii de TNF-a pot promova sau agrava insuficienţa cardiacă la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Cu toate acestea, activitatea mare a bolii şi inflamaţia sistemică (de obicei asociate cu niveluri ridicate de citokine circulante) s-a dovedit în mod constant că cresc riscul cardiovascular în artrita

reumatoidă180,190,197; prin urmare, inhibarea TNF-a ar trebui să reducă riscul de insuficienţă cardiacă la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Aici se află dilema: este plauzibil din punct de vedere biologic ca prin reducerea dramatică a inflamaţiei sistemice, tratamentul cu inhibitori de TNF-a ar avea ca rezultat o reducere generală a riscului de insuficienţă cardiacă; cu toate acestea, este, de asemenea, posibil ca aceşti agenţi să crească riscul de insuficienţă cardiacă la persoanele cu poliartrită reumatoidă, aşa cum s-a sugerat să facă în populaţia generală.193 Listing şi colegii, abordând această întrebare,198 au descoperit că tratamentul cu inhibitor al TNF-un care reduce în mod eficient activitatea inflamatorie a poliartritei reumatoide este mai probabil să fie dăunător pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, mai ales dacă riscul de a nu primi insuficienţă cardiacă. terapie concomitentă cu glucocorticoizi sau inhibitori de ciclooxigenază-2 (COX-2). Mai mult, datele lor au sugerat că inhibarea TNF-a nu creşte riscul de agravare a insuficienţei cardiace prevalente.198 Din păcate, deşi acest studiu a oferit câteva perspective utile, rezultatele nu au furnizat îndrumări utile din punct de vedere clinic şi au lăsat multe întrebări fără răspuns.199 Astfel, deşi inhibitorii TNF-a reprezintă un progres major în tratamentul bolii reumatice reumatismale în insuficienţa cardiacă, efectul lor asupra insuficienţei reumatismale necunoscut.

**CASETA 41-1 Medicamente asociate cu disfuncţia sistolică a ventriculului stâng sau cu agravarea insuficienţei cardiace**

**Medicamente care provoacă disfuncţie sistolică a ventriculului stâng**

Agenţi citotoxici

Antraciclina

Trastuzumab

Antipsihotice

Clozapină

Agenţi antipsihotici atipici

Carbamazepină

Antidepresive triciclice

clorochina

Hidroxiclorochina

interferon-a

Interleukina-2

antagonişti ai TNF-a

**Medicamente care exacerba insuficienţa cardiacă**

AINS

inhibitori de COX-2

Corticosteroizi

Tiazolidinedione

Antagonişti ai canalelor de calciu

Agenţi non-dihidropiridinici ^-Antagonişti ai receptorilor adrenergici

**Asociaţii nedovedite**

Doxazosin

**Agonişti ai receptorilor P2-adrenergici**

COX-2, ciclooxigenază-2; AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; TNF-a, factor de necroză tumorală a.

De la Murphy CA, Dargie HJ. Tulburări cardiovasculare induse de medicamente. Drug Saf 2007;30:783-804.

Insuficienţă cardiacă indusă de medicamente

Deşi insuficienţa cardiacă este cauzată în principal de afecţiuni cardiovasculare, cum ar fi hipertensiunea arterială, boala coronariană şi boala cardiacă valvulară, poate fi, de asemenea, o reacţie adversă indusă de terapia medicamentoasă (Caseta 41-1). Mulţi agenţi terapeutici şi recreativi pot exercita efecte cardiotoxice importante care duc la disfuncţie sistolică a ventriculului stâng sau insuficienţă cardiacă evidentă. Două grupuri de medicamente sunt deosebit de îngrijorătoare: medicamentele citotoxice şi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Unele medicamente pot predispune la insuficienţă cardiacă provocând hipertensiune arterială şi alţi factori de risc cardiovascular (caseta 41-2). În plus, unele medicamente au tendinţa de a afecta negativ mecanismele hemodinamice la pacienţii cu o afecţiune cardiacă deja existentă. Medicamentele pot provoca insuficienţă cardiacă prin diferite mecanisme, inclusiv lezarea directă a miocitelor, alterarea proceselor biochimice sau stimularea reacţiilor alergice. Rezultatul poate varia ca severitate de la benign la fatal. Deoarece numeroase medicamente din diferite clase de medicamente pot precipita sau agrava insuficienţa cardiacă, este obligatorie un istoric detaliat al expunerii la medicamente la pacienţii cu semne sau simptome de insuficienţă cardiacă.

Medicamente citotoxice (vezi capitolul 58)

Introducerea doxorubicinei la mijlocul anilor 1900 a îmbunătăţit incomensurabil terapia cancerului. Cu toate acestea, a devenit curând evident că doxorubicina a fost asociată cu

cardiotoxicitate semnificativă, iar acest lucru s-a dovedit o problemă consistentă cu toate preparatele ulterioare cu antraciclină. Deşi s-a raportat că disfuncţia sistolică a ventriculului stâng cu debut rapid în urma administrării antraciclinei200, aceste medicamente sunt

*COX-2, ciclooxigenază-2; HAART, terapie antiretrovială foarte activă; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene. (Modificat din Murphy CA, Dargie HJ. Drug-induced cardiovascular disorders. Drug Saf2007;30:783-804.)*

asociată de obicei cu dezvoltarea cardiomiopatiei cronice la mulţi ani după utilizarea lor.

Mecanismul cardiotoxicităţii induse de doxorubicină implică creşterea stresului oxidativ şi nitrozativ,201-204 activarea metaloproteinazei matriceale205 şi alterarea energeticii cardiace,206 care în cele din urmă duc la moartea celulelor prin apoptoză sau necroză celulară.207-209 Cu toate acestea, mecanismele exacte nu au fost pe deplin stabilite. Cardiotoxicitatea cu doxorubicină este dependentă de doză. riscul este minimizat prin limitarea dozei cumulate de doxorubicină la mai puţin de 400 mg/m2. Dozele care depăşesc 550 mg/m2 au crescut semnificativ ratele de cardiomiopatie: incidenţa insuficienţei cardiace a fost raportată ca 18% la doze între 551 şi 600 mg/m2, crescând şi mai mult până la 36% la doze mai mari. această observaţie poate sugera că utilizarea concomitentă a AINS ar putea constitui un risc pentru dezvoltarea unei leziuni cardiace în timpul terapiei cu antracicline.212

În mare parte din cauza eficacităţii antineoplazice a antraciclinelor, cardiotoxicitatea nu a condus la retragerea acestor agenţi de la utilizarea generală. În schimb, s-au făcut încercări de a identifica metode de reducere a riscului cardiac. Abordările terapeutice optime pentru cardioprotecţia cu utilizarea antraciclinelor rămân nedefinite.213 Se practică minimizarea dozei de antracicline, la fel ca şi administrarea sa concomitentă cu alte medicamente citotoxice adaptate unor tumori specifice.214 O rată mai lentă a perfuziei medicamentului pare să ducă la o cardiotoxicitate redusă,215 dar efectul antitumoral poate fi compromis. Administrarea concomitentă de agenţi antioxidanţi, cum ar fi dexrazoxan, coenzima Q10 (ubidecarenona),216 probucol,207 şi statine poate fi cardioprotector.214 Rezultatele unui studiu au sugerat că antagoniştii receptorilor canabinoizi CB1 pot reprezenta o nouă strategie cardioprotectoare împotriva cardiotoxicităţii induse de doxorubicină217.

Toţi pacienţii expuşi la antracicline ar trebui să fie consideraţi cu risc de cardiomiopatie, dar vârsta înaintată, iradierea anterioară, administrarea concomitentă de alţi agenţi chimioterapeutici şi bolile de inimă subiacente cresc acest risc.213,218,219 Biomarkerii cardiaci, cum ar fi troponinele şi peptidele natriuretice, pot facilita riscul de stratificare, dar unii nu definesc încă riscul de stratificare211. Regresia cardiomiopatiei există220, cardiomiopatia indusă de antracicline ar trebui considerată ca un proces ireversibil. Există dovezi specifice ale beneficiului simptomatic al P-blocantelor,221,222, dar tratamentul este similar cu cel pentru orice cauză a disfuncţiei sistolice ventriculare stângi.

Trastuzumab (vezi capitolul 58)

Receptorul 2 al factorului de creştere epidermic uman (HER-2) este un receptor transmembranar al tirozin kinazei implicat în reglarea creşterii. HER-2 este supraexprimat în aproximativ 20% din cancerele de sân, iar prezenţa sa este asociată cu un prognostic prost. Trastuzumab este un anticorp monoclonal umanizat care vizează receptorul HER-2 şi s-a dovedit a fi foarte eficient în tratarea acestor tumori. Din păcate, există un risc independent de cardiomiopatie în asociere cu trastuzumab.223,224 Incidenţa insuficienţei cardiace s-a dovedit a fi de 2,6% atunci când trastuzumab a fost utilizat ca monoterapie de primă linie, crescând la 8,5% în monoterapie de linia a doua sau a treia, care a inclus tratament anterior cu antracicline la majoritatea pacienţilor cărora li s-a administrat traszumab, fie în mod aleatoriu, fie cărora li sa administrat traszumab.224 placebo în asociere cu paclitaxel sau o antraciclină, incidenţa insuficienţei cardiace a fost de 4,2% cu paclitaxel în monoterapie, 8,8% cu paclitaxel şi trastuzumab, 9,6% cu antraciclină în monoterapie şi 28,0% cu antraciclină şi trastuzumab.224

Mecanismul care stă la baza cardiotoxicităţii induse de trastuzumab este necunoscut, dar s-a sugerat că reprezintă o exacerbare a efectelor cardiace induse de antraciclină.224 În ciuda efectelor cardiotoxice, raportul terapeutic benefic pentru trastuzumab în tratarea cancerului de sân HER-2-pozitiv este considerat un motiv puternic pentru utilizarea continuă a anticorpilor HER-2225 pentru tratamentul cancerului de sân. În mod încurajator, există dovezi că cardiomiopatia indusă de trastuzumab, spre deosebire de cea indusă de antracicline, poate fi reversibilă la încetarea tratamentului,226,227, deşi aceste dovezi rămân neverificate.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Perfuzia renală este redusă în insuficienţa cardiacă, iar prostaglandinele devin din ce în ce mai importante în controlul fluxului plasmatic renal şi homeostaziei fluidelor. AINS, totuşi, reduc sinteza prostaglandinelor, scăzând astfel filtrarea glomerulară şi ducând la retenţia de sare şi apă.214,228 AINS acţionează prin inhibarea atât a COX-1 cât şi a COX-2. S-a crezut mult timp că aspectul analgezic a fost generat de inhibarea COX-2 şi că efectele adverse gastrointestinale au fost mediate de COX-1. Acest lucru a condus la dezvoltarea inhibitorilor selectivi de COX-2, cum ar fi celecoxib şi valdecoxib. Inhibitorii de COX-2 au încă unele dintre efectele adverse observate cu AINS: şi anume, capacitatea de a creşte tensiunea arterială şi de a exacerba insuficienţa cardiacă prin retenţia de sare şi apă.214,228 Complicaţiile gastrointestinale sunt mai puţin frecvente cu inhibitorii de COX-2229 şi iniţial se credea că aceste medicamente au succes. Cu toate acestea, la scurt timp după lansarea lor pe piaţă, a devenit evident că unii inhibitori de COX-2 cresc riscul de infarct miocardic şi accident vascular cerebral.229-231 O comparaţie între celecoxib şi placebo în prevenirea adenomului a evidenţiat rate mai mari ale unui obiectiv compozit de infarct miocardic, accident vascular cerebral şi insuficienţă cardiacă la pacienţii trataţi cu celecoxib232.

Printr-o serie de mecanisme, inhibarea COX-2 poate creşte riscul de evenimente cardiovasculare. Inhibitorii COX-2 pot creşte uşor tensiunea arterială sistemică233, dar pot accelera ateroscleroza prin efectele asupra fosforilării oxidative mitocondriale sau asupra chemotaxiei monocitelor.234 Probabil că există şi un efect protrombotic al inhibării COX-

2.235 Tromboxanul este un prostanoid protrombotic, în care producerea de prostanoidă depinde de producţia sa de COX-1. (epoprostenol), un agent antitrombotic, depinde de COX-2. Inhibarea preferenţială a COX-2 duce la niveluri reduse de prostaciclină, cu un efect mai mic asupra tromboxanului, conducând astfel potenţial la o stare protrombotică.

Astfel, se pare că atât AINS, cât şi inhibitorii COX-2 sunt asociaţi cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare, inclusiv insuficienţă cardiacă, infarct miocardic şi accident vascular cerebral. Deşi unii inhibitori de COX-2 au fost retraşi din

pe piaţă, AINS sunt disponibile de mulţi ani, atât pe bază de reţetă, cât şi fără prescripţie medicală. Un număr mare de pacienţi depind de aceste analgezice pentru a controla durerea; în absenţa unor tratamente alternative eficiente, eliminarea acestor medicamente din circulaţie nu este o opţiune fezabilă. În practica clinică, medicii trebuie să fie conştienţi de efectele adverse ale tuturor medicamentelor pe care le prescriu şi, în investigarea stării de sănătate, trebuie să ia întotdeauna în considerare medicamentele ca o cauză, mai ales atunci când nu este evidentă nicio cauză alternativă. Pe de altă parte, un medicament cu o asociere puternică cu un anumit efect advers cardiovascular ar putea fi complet ireproşabil, iar cauzele alternative nu trebuie ignorate.

Tiazolidinedione

Tiazolidinedionele rosiglitazona şi pioglitazona sunt agenţi hipoglicemianţi orali care s-au dovedit că îmbunătăţesc controlul glicemic şi pot acţiona pentru a încetini progresia insuficienţei celulare |3.236 Deşi controlul glicemic îmbunătăţit a fost legat de rezultate clinice mai bune în diabet74-237-238, iar tiazolidinele au fost benefice pentru potenţialele de îngrijorare24 pentru cardiovasculare23. au apărut cu privire la efectele adverse cardiace ale acestor medicamente. Utilizarea tiazolidindionelor este asociată cu creşterea în greutate şi edem,243 şi există dovezi că atât rosiglitazona, cât şi pioglitazona cresc riscul de insuficienţă cardiacă congestivă.239-241-244-246 Într-un studiu populaţional al pacienţilor vârstnici cu diabet zaharat, tratamentul cu tiazolidindionă a fost asociat cu un risc crescut de insuficienţă cardiacă miocardică, insuficienţă cardiacă miocardică şi congestivă. comparaţie cu alte combinaţii de tratamente cu agenţi hipoglicemici orali.82 A fost adăugată o casetă de avertizare pentru insuficienţa cardiacă congestivă pentru aceşti agenţi, recomandând împotriva utilizării tiazolidindionelor la persoanele cu insuficienţă cardiacă congestivă preexistentă.247 Două meta-analize au sugerat, de asemenea, că rosiglitazona poate fi asociată cu un risc crescut de infarct miocardic acut şi deces.245-248.

Efectele cardiotoxice ale agenţilor recreativi (vezi şi capitolul 24)

Mulţi agenţi de agrement pot exercita efecte cardiotoxice importante care predispun la insuficienţă cardiacă. Acestea includ tutunul, precum şi alcoolul, cocaina, amfetaminele şi alte droguri ilicite.250 Pacienţii trebuie sfătuiţi cu tărie cu privire la pericolele cardiovasculare ale agenţilor recreativi.117 Mai multe studii epidemiologice nu au evidenţiat nicio corelaţie între cantitatea de alcool ingerată şi dezvoltarea ulterioară a

insuficienţei cardiace; cu toate acestea, se crede cu tărie că orice pacient cu antecedente de abuz de alcool sau cu un consum substanţial de alcool de rutină şi insuficienţă cardiacă nou debut fără altă cauză evidentă ar trebui sfătuit să devină abstinent.117 Multe programe de insuficienţă cardiacă limitează consumul de băuturi alcoolice la nu mai mult de o băutură alcoolică servită zilnic pentru toţi pacienţii cu funcţii ventriculare stângi, indiferent de cauza ventriculară stângă52,25.

## DIRECŢII VITORIALE

Până acum, cercetările care vizează prevenirea insuficienţei cardiace la persoanele cu risc crescut au fost modeste în comparaţie cu eforturile extinse de a descoperi noi tratamente pentru pacienţi după dezvoltarea insuficienţei cardiace. Deoarece eforturile preventive sunt probabil aplicabile unui număr mult mai mare de indivizi, astfel de eforturi ar putea duce la beneficii mai mari la nivel de populaţie. Prin urmare, este important să se elaboreze strategii de prevenire a insuficienţei cardiace care să se aplice unui număr mare de indivizi cu risc. O astfel de strategie ar completa abordările actuale care vizează managementul intensiv al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă manifestă. Cunoştinţele actuale despre prevenirea şi tratamentul hipertensiunii arteriale, obezităţii şi bolilor vasculare aterosclerotice au potenţialul de a reduce semnificativ incidenţa şi mortalitatea prin insuficienţă cardiacă.

Eforturile viitoare de reducere a insuficienţei cardiace trebuie să includă 621 prevenirea factorilor de risc înşişi, nu doar gestionarea factorilor de risc existenţi sau a bolii stabilite.

## REFERINŢE

Rosamond, W., Flegal, K., Furie, K., et al. (2007). Actualizare 2008 a statisticilor privind bolile de inimă şi accident vascular cerebral. Un raport al Comitetului de Statistică al Asociaţiei Americane a Inimii şi al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral CH 41. Circulaţie, 117(4), e25-e146.

Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, MG, et al. (2002). Tendinţele pe termen lung în incidenţa şi supravieţuirea cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 347, 1397-1402.

Owan, TE şi Redfield, MM (2005). Epidemiologia insuficienţei cardiace diastolice. Prog Cardiovasc Dis, 47, 320-332.

Hunt, SA, Baker, DW, Chin, MH, et al. (2001). Ghidurile ACC/AHA pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: rezumat. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force privind ghidurile de practică (Comitet to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): elaborat în colaborare cu Societatea Internaţională pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor; aprobat de Societatea Americană pentru Insuficienţă Cardiacă. Circulation, 104, 2996-3007.

Velagaleti, RS, & Vasan, RS (2007). Insuficienţa cardiacă în secolul XXI: este o boală coronariană sau o problemă de hipertensiune arterială? Cardiol Clin, 25, 487-495.

Schocken, DD, Benjamin, EJ, Fonarow, GC, et al. (2008). Prevenirea insuficienţei cardiace: o declaraţie ştiinţifică de la Consiliile Asociaţiei Americane a Inimii pentru Epidemiologie şi Prevenire, Cardiologie clinică, Asistenţă medicală cardiovasculară şi Cercetare pentru hipertensiune arterială; Grupul de lucru interdisciplinar de cercetare privind calitatea îngrijirii şi rezultatele; şi Genomica funcţională şi Biologie translaţională Grupul de lucru interdisciplinar. Circulation, 117, 2544-2565.

Cohn, JN, Ferrari, R. şi Sharpe, N. (2000). Remodelarea cardiacă - concepte şi implicaţii clinice: o lucrare de consens de la un forum internaţional despre remodelarea cardiacă. În numele unui forum internaţional pentru remodelarea cardiacă. J Am Coll Cardiol, 35, 569-582.

Florea, VG, Mareyev, VY, Samko, AN, et al. (1999). Remodelarea ventriculară stângă: proces frecvent la pacienţii cu diferite tulburări miocardice primare. Int J Cardiol, 68, 281-287.

Lloyd-Jones, DM, Larson, MG, Leip, EP, et al. (2002). Risc pe parcursul vieţii de a dezvolta insuficienţă cardiacă congestivă: Studiul Framingham Heart. Circulation, 106, 3068-3072.

Fishberg, AM (1937). Insuficienţă cardiacă. Philadelphia: Lea & Febiger.

Chatterjee, K. şi Massie, B. (2007). Insuficienţa cardiacă sistolică şi diastolică: diferenţe şi asemănări. J Card Fail, 13, 569-576.

Bursi, F., Weston, SA, Redfield, MM, et al. (2006). Insuficienţa cardiacă sistolică şi diastolică în comunitate. JAMA, 296, 2209-2216.

Baicu, CF, Zile, MR, Aurigemma, GP, et al. (2005). Performanţa, funcţia şi contractilitatea sistolice a ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică. Circulation, 111, 2306-2312.

Huysman, JA, Vliegen, HW, Van der Laarse, A., et al. (1989). Modificări ale compoziţiei ţesuturilor nonmiocite asociate cu supraîncărcarea de presiune a inimii umane hipertrofice. Pathol Res Pract, 184, 577-581.

Pearlman, ES, Weber, KT, Janicki, JS, et al. (1982). Orientarea fibrelor musculare şi conţinutul de ţesut conjunctiv în inima umană hipertrofiată. Lab Invest, 46, 158-164.

Gwathmey, JK, Copelas, L., MacKinnon, R., et al. (1987). Manipularea anormală a calciului intracelular în miocard de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. Circ Res, 61, 70-76.

Florea, VG (2007). Clasificarea insuficienţei cardiace sistolice şi diastolice. JAMA, 297, 1058-1059 [replica autorului JAMA 2007;297:1059].

Factor, SM, Minase, T., & Sonnenblick, EH (1980). Caracteristicile clinice şi morfologice ale cardiomiopatiei hipertensive-diabetice umane. Am Heart J, 99, 446-458.

Weber, KT, Brilla, CG şi Janicki, JS (1993). Fibroza miocardică: semnificaţie funcţională şi factori de reglare. Cardiovasc Res, 27, 341-348.

Lauer, MS, Anderson, KM şi Levy, D. (1991). Influenţa tensiunii arteriale contemporane faţă de 30 de ani asupra masei şi geometriei ventriculului stâng: Studiul Framingham Heart. J Am Coll Cardiol, 18, 1287-1294.

Pfeffer, MA, & Braunwald, E. (1990). Remodelarea ventriculară după infarct miocardic. Observaţii experimentale şi implicaţii clinice. Circulation, 81, 1161-1172.

Cohn, JN (1995). Revizuirea critică a insuficienţei cardiace: rolul remodelării ventriculare stângi în răspunsul terapeutic. Clin Cardiol, 18(9) (Suppl. 4), IV4-IV12.+

Aurigemma, GP, Zile, MR şi Gaasch, WH (2006). Comportamentul contractil al ventriculului stâng în insuficienţa cardiacă diastolică: cu accent pe funcţia sistolică regională. Circulation, 113, 296-304.

Konstam, MA (2003). „Disfuncţie sistolică şi diastolică" în insuficienţa cardiacă? E timpul pentru o nouă paradigmă. J Card Fail, 9, 1-3.

Baker, BJ, Wilen, MM, Boyd, CM şi colab. (1984). Relaţia fracţiei de ejecţie a ventriculului drept cu capacitatea de efort în insuficienţa ventriculară stângă cronică. Am J Cardiol, 54, 596-599.

Kitzman, DW, Higginbotham, MB, Cobb, FR, şi colab. (1991). Intoleranţa la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolica ventriculară stângă păstrată: eşecul mecanismului Frank-Starling. J Am Coll Cardiol, 17, 1065-1072.

Konstam, MA, Kronenberg, MW, Udelson, JE, et al. (1992). Eficacitatea rezervei de preîncărcare ca determinant al stării clinice la pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. Anchetatorii SOLVD. Am J Cardiol, 69, 1591-1595.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficienţă cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557-1562.

Wilhelmsen, L., Rosengren, A., Eriksson, H., et al. (2001). Insuficienţa cardiacă în populaţia generală de bărbaţi - morbiditate, factori de risc şi prognostic. J Intern Med, 249, 253-261.

Fields, LE, Burt, VL, Cutler, JA, et al. (2004). Povara hipertensiunii la adulţi în Statele Unite între 1999 şi 2000: un val în creştere. Hipertensiune arterială, 44, 398-404.

Gandhi, SK, Powers, JC, Nomeir, AM şi colab. (2001). Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiunea arterială. NEngl J Med, 344, 17-22.

Gheorghiade, M., Zannad, F., Sopko, G., et al. (2005). Sindroame de insuficienţă cardiacă acută: starea actuală şi cadrul pentru cercetările viitoare. Circulation, 112, 3958-3968.

Kannel, WB, Gordon, T. şi Offutt, D. (1969). Hipertrofia ventriculară stângă prin electrocardiogramă. Prevalenţa, incidenţa şi mortalitatea în studiul Framingham. Ann Intern Med, 71, 89-105.

Urbina, EM, Gidding, SS, Bao, W., şi colab. (1995). Efectul dimensiunii corpului, ponderozităţii şi tensiunii arteriale asupra creşterii ventricularului stâng la copii şi adulţi tineri în Bogalusa Heart Study. Circulation, 91, 2400-2406.

Devereux, RB (1989). Disfuncţie diastolică a ventriculului stâng: relaxare diastolică precoce şi complianţă diastolică tardivă. J Am Coll Cardiol, 13, 337-339.

Inouye, I., Massie, B., Loge, D., şi colab. (1984). Umplerea anormală a ventriculului stâng: o descoperire precoce în hipertensiunea sistemică uşoară până la moderată. Am J Cardiol, 53, 120-126.

Smith, VE, Schulman, P., Karimeddini, MK, et al. (1985). Umplerea ventriculară rapidă în hipertrofia ventriculară stângă: II. Hipertrofie patologică. J Am Coll Cardiol, 5, 869-874.

Gunther, S. şi Grossman, W. (1979). Determinanţi ai funcţiei ventriculare în hipertrofia suprasolicitarii presiunii la om. Circulation, 59, 679-688.

Chobanian, AV, Bakris, GL, Black, HR şi colab. (2003). Al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială, 42, 1206-1252.

Efectele tratamentului asupra morbidităţii în hipertensiune arterială. II. Rezultate la pacienţii cu tensiune arterială diastolică în medie de 90 până la 114 mm Hg. (1970). JAMA, 213, 1143-1152.

Izzo, JL, Jr. şi Gradman, AH (2004). Mecanisme şi management al bolii cardiace hipertensive: de la hipertrofia ventriculară stângă la insuficienţa cardiacă. Med Clin North Am, 88, 1257-1271.

Kostis, JB, Davis, BR, Cutler, J., şi colab. (1997). Prevenirea insuficienţei cardiace prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele în vârstă cu hipertensiune arterială sistolica izolată. Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP. JAMA, 278, 212-216.

Dahlof, B., Lindholm, LH, Hansson, L., et al. (1991). Morbiditatea şi mortalitatea în studiul suedez la pacienţii vârstnici cu hipertensiune arterială (STOP-Hipertensiune arterială). Lancet, 338, 1281-1285.

Moser, M., & Hebert, PR (1996). Prevenirea progresiei bolii, a hipertrofiei ventriculare stângi şi a insuficienţei cardiace congestive în studiile de tratament al hipertensiunii arteriale. J Am Coll Cardiol, 27, 1214-1218.

Baker, DW (2002). Prevenirea insuficientei cardiace. J Card Fail, 8, 333-346.

Vasan, RS, & Levy, D. (1996). Rolul hipertensiunii arteriale în patogeneza insuficienţei cardiace. O privire de ansamblu mecanicistică clinică. Arch Intern Med, 156, 1789-1796.

Beckett, NS, Peters, R., Fletcher, AE, şi colab. (2008). Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienţii cu vârsta de 80 de ani sau peste. N Engl J Med, 358, 1887-1898.

Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., et al. (2000). Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu risc crescut. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. N Engl J Med, 342, 145-153.

Yusuf, S., Teo, KK, Pogue, J., et al. (2008). Telmisartan, ramipril sau ambele la pacienţii cu risc crescut de evenimente vasculare. N Engl J Med, 358, 1547-1559.

Mokdad, AH, Ford, ES, Bowman, BA şi colab. (2001). Prevalenţa obezităţii, a diabetului zaharat şi a factorilor de risc pentru sănătate legaţi de obezitate. JAMA, 2003(289), 76-79.

Fox, CS, Pencina, MJ, Meigs, JB, et al. (2006). Tendinţe în incidenţa diabetului zaharat de tip 2 din anii 1970 până în anii 1990: Studiul Framingham Heart. Circulation, 113, 2914-2918.

De la, AM, Leibson, CL, Bursi, F., et al. (2006). Diabetul în insuficienţa cardiacă: prevalenţa şi impactul asupra rezultatului în populaţie. Am J Med, 119, 591-599.§

Wild, S., Roglic, G., Green, A., şi colab. (2004). Prevalenţa globală a diabetului: estimări pentru anul 2000 şi proiecţii pentru 2030. Diabetes Care, 27, 1047-1053.

Amos, AF, McCarty, DJ şi Zimmet, P. (1997). Povara globală în creştere a diabetului zaharat şi a complicaţiilor sale: estimări şi proiecţii pentru anul 2010. Diabet Med, 14 (Suppl. 5), S1-S85.

Zimmet, P., Alberti, KG, & Shaw, J. (2001). Implicaţiile globale şi societale ale epidemiei de diabet. Nature, 414, 782-787.

Taegtmeyer, H., McNulty, P. şi Young, ME (2002). Adaptarea şi inadaptarea inimii în diabet: partea I: concepte generale. Circulaţie, 105, 1727-1733.

He, J., Ogden, LG, Bazzano, LA, et al. (2001). Factori de risc pentru insuficienţa cardiacă congestivă la bărbaţi şi femei din SUA: studiu epidemiologic de urmărire NHANES I. Arch Intern Med, 161, 996-1002.

Krumholz, HM, Chen, YT, Wang, Y., şi colab. (2000). Predictorii de readmisie în rândul supravieţuitorilor vârstnici ai internarii cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 139(1) (Pt 1), 72-77.

Shindler, DM, Kostis, JB, Yusuf, S., şi colab. (1996). Diabetul zaharat, un predictor al morbidităţii şi mortalităţii în studiile şi registrul Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Am J Cardiol, 77, 1017-1020.

Vaur, L., Gueret, P., Lievre, M., et al. (2003). Dezvoltarea insuficienţei cardiace congestive la pacienţii diabetici de tip 2 cu microalbuminurie sau proteinurie: observaţii din studiul DIABHYCAR (DIAbet tip 2, HIpertensiune arterială, evenimente cardiovasculare şi Ramipril). Diabetes Care, 26, 855-860.

Kannel, WB şi McGee, DL (1979). Diabet şi boli cardiovasculare. Studiul Framingham. JAMA, 241, 2035-2038.

Bibbins-Domingo, K., Lin, F., Vittinghoff, E., et al. (2004). Predictorii insuficienţei cardiace în rândul femeilor cu boală coronariană. Circulaţie, 110, 1424-1430.

Bell, DS (2007). Insuficienţă cardiacă la pacientul diabetic. Cardiol Clin, 25, 523-538.

Cook, CB, Tsui, C., Ziemer, DC, şi colab. (2006). Motive frecvente de spitalizare în rândul pacienţilor adulţi cu diabet. Endocr Pract, 12, 363-370.

Reis, SE, Holubkov, R., Edmundowicz, D., et al. (1997). Tratamentul pacienţilor internaţi în spital cu insuficienţă cardiacă congestivă: diferenţe legate de specialitate în modelele de practică şi rezultatele. J Am Coll Cardiol, 30, 733-738.

Adams, KF, Jr., Fonarow, GC, Emerman, CL, et al. (2005). Caracteristicile şi rezultatele pacienţilor spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă în Statele Unite: justificare, proiectare şi observaţii preliminare din primele 100.000 de cazuri din Registrul naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHERE). Am Heart J, 149, 209-216.

Fang, ZY, Prins, JB şi Marwick, TH (2004). Cardiomiopatie diabetică: dovezi, mecanisme şi implicaţii terapeutice. Endocr Rev, 25, 543-5675

Ganguly, PK, Pierce, GN, Dhalla, KS şi colab. (1983). Transport reticular sarcoplasmatic de calciu defectuos în cardiomiopatia diabetică. Am J Physiol, 244(6), E528-E535.

Huggett, RJ, Scott, EM, Gilbey, SG şi colab. (2003). Impactul diabetului zaharat de tip 2 asupra mecanismelor neuronale simpatice în hipertensiune arterială. Circulation, 108, 3097-3101.

Giacomelli, F., & Wiener, J. (1979). Boala miocardică primară la şoarecele diabetic. Un studiu ultrastructural. Lab Invest, 40, 460-473.

Poirier, P., Bogaty, P., Garneau, C., et al. (2001). Disfuncţia diastolică la bărbaţii normotensivi cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat: importanţa manevrelor în screening-ul ecocardiografic pentru cardiomiopatia diabetică preclinică. Îngrijirea diabetului, 24, 5-10.

Shishehbor, MH, Hoogwerf, BJ, Schoenhagen, P., şi colab. (2003). Relaţia dintre hemoglobina A1c şi relaxarea ventriculară stângă la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 şi fără boală cardiacă evidentă. Am J Cardiol, 91, 1514-1517.

Efectul tratamentului intensiv al diabetului zaharat asupra dezvoltării şi progresiei complicaţiilor pe termen lung în diabetul zaharat insulino-dependent. Grupul de cercetare pentru controlul diabetului şi a complicaţiilor. (1993). N Engl J Med, 329, 977-986.

Control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparaţie cu tratamentul convenţional şi riscul de complicaţii la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie (UKPDS). (1998). Lancet, 352, 837-853.

Stratton, IM, Adler, AI, Neil, HA, et al. (2000). Asocierea glicemiei cu complicaţiile macrovasculare şi microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 35): studiu observaţional prospectiv. BMJ, 321, 405-412.

Iribarren, C., Karter, AJ, Go, AS, et al. (2001). Controlul glicemic şi insuficienţa cardiacă la pacienţii adulţi cu diabet. Circulation, 103, 2668-2673.

Held, C., Gerstein, HC, Yusuf, S., şi colab. (2007). Nivelurile de glucoză prezic spitalizarea pentru insuficienţă cardiacă congestivă la pacienţii cu risc cardiovascular crescut. Circulaţie, 115, 1371-1375.

Gerstein, HC, Miller, ME, Byington, RP, et al. (2008). Efectele scăderii intensive a glicemiei în diabetul de tip 2. N Engl J Med, 358, 2545-2559.

Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., şi colab. (2008). Controlul intens al glicemiei şi rezultatele vasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med, 358, 2560-2572.

Dluhy, RG şi McMahon, GT (2008). Control intensiv glicemic în studiile ACCORD şi ADVANCE. N Engl J Med, 358, 2630-2633.

Gilbert, RE, Connelly, K., Kelly, DJ şi colab. (2006). Insuficienţă cardiacă şi nefropatie: complicaţii catastrofale şi interdependente ale diabetului zaharat. Clin J Am Soc Nephrol, 1, 193-208.

Lipscombe, LL, Gomes, T., Levesque, LE, et al. (2007). Tiazolidinedione şi rezultate cardiovasculare la pacienţii vârstnici cu diabet. JAMA, 298, 2634-2643.

Efectele ramiprilului asupra rezultatelor cardiovasculare şi microvasculare la persoanele cu diabet zaharat: rezultatele studiului HOPE şi ale substudiului MICRO-HOPE. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. (2000). Lancet, 355, 253-259.

Kasiske, BL, Kalil, RS, Ma, JZ, et al. (1993). Efectul terapiei antihipertensive asupra rinichilor la pacienţii cu diabet zaharat: o analiză de metaregresie. Ann Intern Med, 118, 129-138.

Lewis, EJ, Hunsicker, LG, Bain, RP şi colab. (1993). Efectul inhibiţiei enzimei de conversie a angiotensinei asupra nefropatiei diabetice. Grupul de studiu colaborativ. N Engl J Med, 329, 1456-1462.

Berl, T., Hunsicker, LG, Lewis, JB, et al. (2003). Rezultate cardiovasculare în Trialul Irbesartan Nefropatia Diabetică a pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie evidentă. Ann Intern Med, 138, 542-549.

Brenner, BM, Cooper, ME, de Zeeuw, D., et al. (2001). Efectele losartanului asupra rezultatelor renale şi cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie. N Engl J Med, 345, 861-869.

Zanella, MT şi Ribeiro, AB (2002). Rolul antagonismului angiotensinei II în diabetul zaharat de tip 2: o revizuire a studiilor de renoprotecţie. Clin Ther, 24, 1019-1034.

Bourassa, MG, Gurne, O., Bangdiwala, SI, et al. (1993). Istoria naturală şi tiparele practicii curente în insuficienţa cardiacă. Studiile investigatorilor privind disfuncţia ventriculară stângă (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 22(4) (Suppl. A), 14A-19A.

Kenchaiah, S., Narula, J. şi Vasan, RS (2004). Factori de risc pentru insuficienta cardiaca. Med Clin North Am, 88, 1145-1172.

Cowie, MR, Wood, DA, Coats, AJ, şi colab. (1999). Incidenţa şi etiologia insuficienţei cardiace: un studiu bazat pe populaţie. Eur Heart J, 20, 421-428.

Gheorghiade, M., & Bonow, RO (1998). Insuficienţa cardiacă cronică în Statele Unite: o manifestare a bolii coronariene. Circulation, 97, 282-289.

Uretsky, BF, Thygesen, K., Armstrong, PW, şi colab. (2000). Constatări coronariene acute la autopsie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu moarte subită: rezultate din studiul de evaluare a tratamentului cu lisinopril şi supravieţuire (ATLAS). Circulation, 102, 611-616.

Repetto, A., Dal Bello, B., Pasotti, M., et al. (2005). Ateroscleroza coronariană în cardiomiopatia dilatată idiopatică în stadiu terminal: un spectator nevinovat? Eur Heart J, 26, 1519-1527.

Hedrich, O., Jacob, M. şi Hauptman, PJ (2004). Progresia bolii coronariene în cardiomiopatia dilatată non-ischemică. Coron Artery Dis, 15, 291-297.

^ Referinţa 67 este un articol de revizuire extins despre istoria naturală a cardiomiopatiei diabetice.

Bart, BA, Shaw, LK, McCants, CB, Jr., et al. (1997). Determinanţi clinici ai mortalităţii la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică sau nonischemică diagnosticată angiografic. J Am Coll Cardiol, 30, 1002-1008.

Mohri, M. şi Takeshita, A. (1999). Boala microvasculară coronariană la om. Jpn Heart J, 40, 97-108.

Kavey, RE, Daniels, SR, Lauer, RM, et al. (2003). Ghidurile Asociaţiei Americane de Inimă pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare aterosclerotice începând din copilărie. Circulation, 107, 1562-1566.

Tuzcu, EM, Kapadia, SR, Tutar, E., et al. (2001). Prevalenţa ridicată a aterosclerozei coronariene la adolescenţii şi adulţii tineri asimptomatici: dovezi din ecografie intravasculară. Circulation, 103, 2705-2710.

Efectul ramiprilului asupra mortalităţii şi morbidităţii supravieţuitorilor infarctului miocardic acut cu dovezi clinice de insuficienţă cardiacă. Investigatorii studiului privind eficacitatea infarctului acut al ramiprilului (AIRE). (1993). Lancet, 342, 821-828.

Janosi, A., Ghali, JK, Herlitz, J., şi colab. (2003). Metoprolol CR/XL la pacienţii post-infarct miocardic cu insuficienţă cardiacă cronică: experienţe de la MERIT-HF. Am Heart J, 146, 721-728.

Pfeffer, MA, Braunwald, E., Moye, LA, et al. (1992). Efectul captoprilului asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. Rezultatele studiului de supravieţuire şi mărire ventriculară. Anchetatorii SAVE. N Engl J Med, 327, 669-6775

Pitt, B., White, H., Nicolau, J., et al. (2005). Eplerenona reduce mortalitatea la 30 de zile după randomizare în urma infarctului miocardic acut la pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng şi insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 46, 425-431.

Yusuf, S., Zhao, F., Mehta, SR, şi colab. (2001). Efectele clopidogrelului în plus faţă de aspirina la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med, 345, 494-502.

Fox, KM (2003). Eficacitatea perindoprilului în reducerea evenimentelor cardiovasculare în rândul pacienţilor cu boală coronariană stabilă: studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (studiul EUROPA). Lancet, 362, 782-788.

Braunwald, E., Domanski, MJ, Fowler, SE, et al. (2004). Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei în boala coronariană stabilă. N Engl J Med, 351, 2058-2068.

Go, AS, Lee, WY, Yang, J. şi colab. (2006). Terapia cu statine şi riscurile de deces şi spitalizare în insuficienţa cardiacă cronică. JAMA, 296, 2105-2111.

Horwich, TB, MacLellan, WR şi Fonarow, GC (2004). Terapia cu statine este asociată cu o supravieţuire îmbunătăţită în insuficienţa cardiacă ischemică şi non-ischemică. J Am Coll Cardiol, 43, 642-648.

Ramasubbu, K., Estep, J., White, DL, et al. (2008). Baza experimentală şi clinică pentru utilizarea statinelor la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi nonischemică. J Am Coll Cardiol, 51, 415-426.

Sola, S., Mir, MQ, Lerakis, S., et al. (2006). Atorvastatina îmbunătăţeşte funcţia sistolică a ventriculului stâng şi markerii serici ai inflamaţiei în insuficienţa cardiacă nonischemică. J Am Coll Cardiol, 47, 332-337.

Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., et al. (2007). Rosuvastatina la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă sistolice. N Engl J Med, 357, 2248-2261.

Grundy, SM, Cleeman, JI, Daniels, SR şi colab. (2005). Diagnosticul şi gestionarea sindromului metabolic: o declaraţie ştiinţifică a Asociaţiei Americane a Inimii/Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge. Circulation, 112, 2735-2752.

Ford, ES, Giles, WH şi Dietz, WH (2002). Prevalenţa sindromului metabolic în rândul adulţilor din SUA: constatări ale celui de-al treilea sondaj naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei. JAMA, 287, 356-359.

Kereiakes, DJ şi Willerson, JT (2003). Epidemie de sindrom metabolic. Circulaţie, 108, 1552-1553.

Kahn, R., Buse, J., Ferranini, E., et al. (2005). Sindromul metabolic: timpul pentru o evaluare critică: declaraţie comună a Asociaţiei Americane de Diabet şi a Asociaţiei Europene pentru Studiul Diabetului. Diabetes Care, 28, 2289-2304.

Grundy, SM, Brewer, HB, Jr., Cleeman, JI şi colab. (2004). Definiţia sindromului metabolic: raport al conferinţei National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association pe probleme ştiinţifice legate de definiţie. Circulation, 109, 433-438.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). Actualizare ghid ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţiei Americane de Inimă Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile 2001 pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Medicină a Pieptului de către Societatea Internaţională de Transplantare a Inimii şi L.G. Societatea de ritm. Circulaţie, 112(12), e154-e235.

Lakka, HM, Laaksonen, DE, Lakka, TA şi colab. (2002). Sindromul metabolic şi mortalitatea totală şi cardiovasculară la bărbaţii de vârstă mijlocie. JAMA, 288, 2709-2716.

Malik, S., Wong, ND, Franklin, SS, şi colab. (2004). Impactul sindromului metabolic asupra mortalităţii cauzate de bolile coronariene, bolile cardiovasculare şi toate cauzele la adulţii din Statele Unite. Circulation, 110, 1245-1250.

Leoncini, G., Ratto, E., Viazzi, F., et al. (2005). Sindromul metabolic este asociat cu semne precoce de afectare a organelor la pacienţii nediabetici, hipertensivi. J Intern Med, 257, 454-460.

Miranda, PJ, DeFronzo, RA, Califf, RM, et al. (2005). Sindromul metabolic: definiţie, fiziopatologie şi mecanisme. Am Heart J, 149, 33-45.

Prasad, A., & Quyyumi, AA (2004). Sistemul renină-angiotensină şi blocanţii receptorilor de angiotensină în sindromul metabolic. Circulaţie, 110, 1507-1512.

Tenenbaum, A., Motro, M., Schwammenthal, E., şi colab. (2004). Complicaţii macrovasculare ale sindromului metabolic: o intervenţie precoce este imperativă. Int J Cardiol, 97, 167-172.

Knowler, WC, Barrett-Connor, E., Fowler, SE, et al. (2002). Reducerea incidenţei diabetului de tip 2 cu intervenţie în stilul de viaţă sau metformină. N Engl J Med, 346, 393-403.

Reeves, MJ şi Rafferty, AP (2000). Caracteristicile unui stil de viaţă sănătos în rândul adulţilor din Statele Unite. Arch Intern Med, 2005(165), 854-857.

Miranda, PJ, DeFronzo, RA, Califf, RM, et al. (2005). Sindromul metabolic: evaluarea rezultatelor patologice şi terapeutice. Am Heart J, 149, 20-32.

Grupul de studiu NAVIGATOR. (2010). Efectul valsartanului asupra incidenţei diabetului zaharat şi a evenimentelor cardiovasculare. N Engl J Med, 362, 1477-1490.

Gerstein, H., Yusuf, S., şi colab. (2008). Origin Trial Investigators, Raţionament, design şi caracteristici de bază pentru un studiu internaţional mare de prevenire a bolilor cardiovasculare la persoanele cu disglicemie: Trial ORIGIN (Reducerea rezultatului cu o intervenţie iniţială Glargine). Am Heart J, 155, 26-32, e132-e632.

Grupul Naţional de Lucru pentru Prevenirea şi Tratarea Obezităţii. (2000). Excesul de greutate, obezitate şi risc pentru sănătate. Arch Intern Med, 160, 898-904.

Flegal, KM, Graubard, BI, Williamson, DF şi colab. (2005). Decese în exces asociate cu subponderalitate, supraponderalitate şi obezitate. JAMA, 293, 1861-1867.

Ghiduri clinice privind identificarea. (1998). Evaluarea şi tratamentul supraponderalităţii şi obezităţii la adulţi — Raportul de dovezi. National Institutes of Health. Obes Res, 6 (Suppl. 2), S51-S209.

Hedley, AA, Ogden, CL, Johnson, CL, et al. (2004). Prevalenţa excesului de greutate şi a obezităţii în rândul copiilor, adolescenţilor şi adulţilor din SUA, 1999-2002. JAMA, 291, 2847-2850.

Ogden, CL, Carroll, MD, Curtin, LR, et al. (2006). Prevalenţa supraponderală şi a obezităţii în Statele Unite, 1999-2004. JAMA, 295, 1549-1555.

Alpert, MA, Lambert, CR, Terry, BE, et al. (1995). Influenţa masei ventriculare stângi asupra umplerii diastolice a ventriculului stâng în obezitatea morbidă normotensivă. Am Heart J, 130, 1068-1073.

Hammond, IW, Devereux, RB, Alderman, MH, et al. (1988). Relaţia dintre tensiunea arterială şi construcţia corpului cu masa ventriculară stângă la adulţii angajaţi normotensivi şi hipertensivi. J Am Coll Cardiol, 12, 996-1004.

Lauer, MS, Anderson, KM, Kannel, WB şi colab. (1991). Impactul obezităţii asupra masei şi geometriei ventriculului stâng. Studiul Framingham Heart. JAMA, 266, 231-236.

Messerli, FH, Sundgaard-Riise, K., Reisin, ED, et al. (1983). Adaptare cardiacă dimorfă la obezitate şi hipertensiune arterială. Ann Intern Med, 99, 757-761.

Gardin, JM, McClelland, R., Kitzman, D., et al. (2001). Predictorii ecocardiografici în modul M ai incidenţei de şase până la şapte ani a bolilor coronariene, accident vascular cerebral, insuficienţă cardiacă congestivă şi mortalitate într-o cohortă de vârstnici (Studiul de sănătate cardiovasculară). Am J Cardiol, 87, 1051-1057.

Vasan, RS, Larson, MG, Benjamin, EJ, et al. (1997). Dilataţia ventriculară stângă şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă la persoanele fără infarct miocardic. N Engl J Med, 336, 1350-1355.

Kenchaiah, S., Evans, JC, Levy, D., şi colab. (2002). Obezitatea şi riscul de insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 347, 305-313.

Alpert, MA (2001). Cardiomiopatia obezităţii: fiziopatologia şi evoluţia sindromului clinic. Am J Med Sci, 321, 225-236."

Adams, KF, Schatzkin, A., Harris, TB şi colab. (2006). Excesul de greutate, obezitatea şi mortalitatea într-o cohortă potenţială mare de persoane între 50 şi 71 de ani. N Engl J Med, 355, 763-778.

Hu, FB, Willett, WC, Li, T., şi colab. (2004). Adipozitatea în comparaţie cu activitatea fizică în prezicerea mortalităţii în rândul femeilor. N Engl J Med, 351, 2694-2703.

McGee, DL (2005). Indicele de masă corporală şi mortalitatea: o meta-analiză bazată pe date la nivel de persoană din douăzeci şi şase de studii observaţionale. Ann Epidemiol, 15, 87-97.

Hu, G., Tuomilehto, J., Silventoinen, K., et al. (2007). Indicele de masă corporală, circumferinţa taliei şi raportul talie-şold privind riscul de accident vascular cerebral total şi specific tipului. Arch Intern Med, 167, 1420-1427.

Balkau, B., Deanfield, JE, Despres, JP, et al. (2007). Ziua internaţională pentru evaluarea obezităţii abdominale (IDEA): un studiu al circumferinţei taliei, bolilor cardiovasculare şi diabetului zaharat la 168.000 de pacienţi de îngrijire primară din 63 de ţări. Tiraj, 116, 1942-1951.

Stamler, J. (1991). Constatări epidemiologice privind masa corporală şi tensiunea arterială la adulţi. Ann Epidemiol, 1, 347-362.

Chan, JM, Rimm, EB, Colditz, GA, et al. (1994). Obezitatea, distribuţia grăsimilor şi creşterea în greutate ca factori de risc pentru diabetul clinic la bărbaţi. Diabetes Care, 17, 961-969.

Kannel, WB şi McGee, DL (1979). Diabetul şi toleranţa la glucoză ca factori de risc pentru boli cardiovasculare: studiul Framingham. Diabetes Care, 2, 120-126.

Manson, JE, Colditz, GA, Stampfer, MJ şi colab. (1990). Un studiu prospectiv al obezităţii şi riscului de boală coronariană la femei. N Engl J Med, 322, 882-889.

Chen, YT, Vaccarino, V., Williams, CS, şi colab. (1999). Factori de risc pentru insuficienţa cardiacă la vârstnici: un studiu prospectiv bazat pe comunitate. Am J Med, 106, 605-612.

Kannel, WB, D'Agostino, RB, Silbershatz, H., şi colab. (1999). Profil pentru estimarea riscului de insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med, 159, 1197-1204.

Alexander, JK, Dennis, EW, Smith, WG şi colab. (1962). Volumul sanguin, debitul cardiac şi distribuţia fluxului sanguin sistemic în obezitatea extremă. Cardiovasc Res Cent Bull, 1 (Iarna), 39-44.

Messerli, FH, Sundgaard-Riise, K., Reisin, E., et al. (1983). Efecte cardiovasculare dispar ale obezităţii şi hipertensiunii arteriale. Am J Med, 74, 808-812.

Engeli, S. şi Sharma, AM (2001). Sistemul renină-angiotensină şi peptidele natriuretice în hipertensiunea arterială asociată obezităţii. J Mol Med, 79, 21-29.

Vincent, HK, Powers, SK, Stewart, DJ şi colab. (1999). Obezitatea este asociată cu creşterea stresului oxidativ miocardic. Int J Obes Relat Metab Disord, 23, 67-74.

Lau, DC, Dhillon, B., Yan, H., şi colab. (2005). Adipokine: legături moleculare între obezitate şi ateroscleroză. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 288(5), H2031-H2041.

Zhou, YT, Grayburn, P., Karim, A., et al. (2000). Boala cardiacă lipotoxică la şobolani obezi: implicaţii pentru obezitatea umană. Proc Natl Acad Sci USA, 97, 1784-1789.

„Referinţa 141 este o discuţie importantă despre patofiziologia şi evoluţia cardiomiopatiei legate de obezitate.

Bray, GA (2007). Terapie medicală pentru obezitate – starea actuală şi speranţele viitoare. Med Clin North Am, 91, 1225-1253, xi.

Bray, GA şi Greenway, FL (2007). Tratamentul farmacologic al pacientului supraponderal. Pharmacol Rev, 59, 151-184.

Li, Z., Maglione, M., Tu, W., şi colab. (2005). Meta-analiză: tratamentul farmacologic al obezităţii. Ann Intern Med, 142, 532-546.

Padwal, R., Li, SK şi Lau, DC (2003). Farmacoterapie pe termen lung pentru supraponderalitate şi obezitate: o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Int J Obes Relat Metab Disord, 27, 1437-1446.

Yanovski, SZ şi Yanovski, JA (2002). Obezitatea. N Engl J Med, 346, 591-602.

Adams, TD, Gress, RE, Smith, SC şi colab. (2007). Mortalitatea pe termen lung după operaţia de bypass gastric. N Engl J Med, 357, 753-761.

Barnes, PJ (2000). Boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med, 343, 269-280.

Societatea Americană Toracică. (1995). Standarde pentru diagnosticul şi îngrijirea pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med, 152(5) (Pt 2), S77-S121.

Lopez, AD şi Murray, CC (1998). Povara globală a bolii, 1990-2020. Nat Med, 4, 1241-1243.

Curkendall, SM, DeLuise, C., Jones, JK, şi colab. (2006). Boală cardiovasculară la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică, boala cardiovasculară din Saskatchewan Canada la pacienţii cu BPOC. Ann Epidemiol, 16, 63-70.

Egred, M., Shaw, S., Mohammad, B., şi colab. (2005). Utilizarea insuficientă a beta-blocantelor la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi boală pulmonară obstructivă cronică concomitentă. QJ Med, 98, 493-497.

Holguin, F., Folch, E., Redd, SC, et al. (2005). Comorbiditatea şi mortalitatea în spitalizările legate de BPOC din Statele Unite, 1979 până în 2001. Chest, 128, 2005-2011.

Sidney, S., Sorel, M., Quesenberry, CP, Jr., et al. (2005). BPOC şi boli cardiovasculare incidente spitalizări şi mortalitate: Kaiser Permanente Medical Care Program. Piept, 128, 2068-2075.

Havranek, EP, Masoudi, FA, Westfall, KA şi colab. (2002). Spectrul de insuficienţă cardiacă la pacienţii în vârstă: rezultate din proiectul naţional de insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 143, 412-417.

Le Jemtel, TH, Padeletti, M., & Jelic, S. (2007). Provocări diagnostice şi terapeutice la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică coexistentă şi insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 49, 171-180.

O'Connor, CM, Stough, WG, Gallup, DS şi colab. (2005). Demografia, caracteristicile clinice şi rezultatele pacienţilor internaţi pentru insuficienţă cardiacă decompensată: observaţii din registrul IMPACT-HF. J Card Fail, 11, 200-205.

Render, ML, Weinstein, AS şi Blaustein, AS (1995). Disfuncţia ventriculară stângă la pacienţii deterioraţi cu boală pulmonară obstructivă cronică. Cufăr, 107, 162-168.

Rutten, FH, Cramer, MJ, Grobbee, DE şi colab. (2005). Insuficienţă cardiacă nerecunoscută la pacienţii vârstnici cu boală pulmonară obstructivă cronică stabilă. Eur Heart J, 26, 1887-1894.

Staszewsky, L., Wong, M., Masson, S., et al. (2007). Markeri clinici, neurohormonali şi inflamatori şi rolul prognostic general al bolii pulmonare obstructive cronice la pacienţii cu

insuficienţă cardiacă: date din studiul Val-HeFT cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 13, 797-804.

Sin, DD şi Man, SF (2003). De ce pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică prezintă un risc crescut de boli cardiovasculare? Rolul potenţial al inflamaţiei sistemice în boala pulmonară obstructivă cronică. Circulaţie, 107, 1514-1519.

Steele, P., Ellis, JH, Van Dyke, D., şi colab. (1975). Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng în boala obstructivă cronică severă a căilor respiratorii. Am J Med, 59, 21-28.

Naeije, R. (2005). Hipertensiunea pulmonară şi insuficienţa cardiacă dreaptă în boala pulmonară obstructivă cronică. Proc Am Thorac Soc, 2, 20-22.

Anthonisen, NR, Connett, JE, Kiley, JP, şi colab. (1994). Efectele intervenţiei la fumat şi a utilizării unui bronhodilatator anticolinergic inhalat asupra ratei de scădere a VEMS. Studiul de sănătate pulmonară. JAMA, 272, 1497-1505.

Anthonisen, NR, Skeans, MA, Wise, RA şi colab. (2005). Efectele unei intervenţii de renunţare la fumat asupra mortalităţii la 14,5 ani: un studiu clinic randomizat. Ann Intern Med, 142, 233-239.

Tarpy, SP şi Celli, BR (1995). Oxigenoterapia pe termen lung. N Engl J Med, 333, 710-714.

Boers, M., Dijkmans, B., Gabriel, S., et al. (2004). Efectuarea unui impact asupra mortalităţii în artrita reumatoidă: vizarea comorbidităţii cardiovasculare. Artrita Rheum, 50, 1734-1739.

Gabriel, SE, Crowson, CS, Kremers, HM, et al. (2003). Supravieţuirea în artrita reumatoidă: o analiză bazată pe populaţie a tendinţelor de peste 40 de ani. Artrita Rheum, 48, 54-58.

Maradit-Kremers, H., Nicola, PJ, Crowson, CS, et al. (2005). Moartea cardiovasculară în artrita reumatoidă: un studiu bazat pe populaţie. Artrita Rheum, 52, 722-732.

Nicola, PJ, Crowson, CS, Maradit-Kremers, H., et al. (2006). Contribuţia insuficienţei cardiace congestive şi a bolii cardiace ischemice la excesul de mortalitate în artrita reumatoidă. Artrita Rheum, 54, 60-67.

Nicola, PJ, Maradit-Kremers, H., Roger, VL, et al. (2005). Riscul de insuficienţă cardiacă congestivă în artrita reumatoidă: un studiu populaţional de peste 46 de ani. Artrita Rheum, 52, 412-420.

Aubry, MC, Maradit-Kremers, H., Reinalda, MS, et al. (2007). Diferenţele în boala coronariană aterosclerotică între subiecţii cu şi fără poliartrită reumatoidă. J Rheumatol, 34, 937-942.

Maradit-Kremers, H., Nicola, PJ, Crowson, CS, et al. (2007). Viteza crescută de sedimentare a eritrocitelor semnalează insuficienţă cardiacă la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Ann Rheum Dis, 66, 76-80.

Maradit-Kremers, H., Crowson, CS, Nicola, PJ, et al. (2005). Creşterea bolilor coronariene nerecunoscute şi decesele subite în artrita reumatoidă: un studiu de cohortă bazat pe populaţie. Artrita Rheum, 52, 402-411.

Choy, EH şi Panayi, GS (2001). Căile citokinelor şi inflamaţia articulaţiilor în artrita reumatoidă. N Engl J Med, 344, 907-916.

Mann, DL (2002). Mediatorii inflamatori şi inima în deficienţă: trecut, prezent şi viitorul previzibil. Circ Res, 91, 988-998.

Chung, ES, Packer, M., Lo, KH, et al. (2003). Studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu infliximab, un anticorp monoclonal himeric împotriva factorului de necroză tumorală alfa, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă: rezultatele studiului privind terapia anti-TNF împotriva insuficienţei cardiace congestive (ATTACH). Circulation, 107, 3133-3140.

Mann, DL, McMurray, JJ, Packer, M., şi colab. (2004). Terapia cu anticitokine ţintită la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept (RENEWAL). Circulaţie, 109, 1594-1602.

Gonzalez-Gay, MA, Gonzalez-Juanatey, C., Pineiro, A., et al. (2005). Creşterea proteinei C reactive de grad înalt se corelează cu aterogeneza accelerată la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. J Rheumatol, 32, 1219-1223.

Sattar, N., McCarey, DW, Capell, H., et al. (2003). Explicarea modului în care inflamaţia sistemică „de grad înalt" accelerează riscul vascular în artrita reumatoidă. Circulation, 108, 2957-2963.

Listing, J., Strangfeld, A., Kekow, J., et al. (2008). Inhibarea factorului de necroză tumorală alfa promovează sau previne insuficienţa cardiacă la pacienţii cu poliartrită reumatoidă? Artrita Rheum, 58, 667-677.

Gabriel, SE (2008). Inhibarea factorului de necroză tumorală: o parte a soluţiei sau o parte a problemei insuficienţei cardiace în artrita reumatoidă? Artrita Rheum, 58, 637-640.

Dazzi, H., Kaufmann, K., & Follath, F. (2001). Cardiotoxicitate acută indusă de antracicline la adulţii trataţi pentru leucemie. Analiza aspectelor clinico-patologice ale cardiotoxicităţii acute induse de antracicline documentate la pacienţii trataţi pentru leucemie acută la Spitalul Universitar din Zurich, Elveţia, între 1990 şi 1996. Ann Oncol, 12, 963-966.

Doroshow, JH şi Davies, KJ (1986). Ciclul redox al antraciclinelor de către mitocondriile cardiace. II. Formarea anionului superoxid, a peroxidului de hidrogen şi a radicalului hidroxil. J Biol Chem, 261, 3068-3074.

Myers, CE, McGuire, WP, Liss, RH, et al. (1977). Adriamicina: rolul peroxidării lipidelor în toxicitatea cardiacă şi răspunsul tumoral. Science, 197, 165-167.

Pacher, P., Beckman, JS şi Liaudet, L. (2007). Oxidul nitric şi peroxinitrit în sănătate şi boală. Physiol Rev, 87, 315-424.

Pacher, P., Liaudet, L., Bai, P., et al. (2003). Un catalizator puternic de descompunere a peroxinitritului metaloporfirinei protejează împotriva dezvoltării disfuncţiei cardiace induse de doxorubicină. Circulation, 107, 896-904.

Bai, P., Mabley, JG, Liaudet, L., et al. (2004). Activarea metaloproteinazei matriceale este un eveniment precoce în cardiotoxicitatea indusă de doxorubicină. Oncol Rep, 11, 505-508.

Tokarska-Schlattner, M., Zaugg, M., Zuppinger, C., şi colab. (2006). Noi perspective asupra cardiotoxicităţii induse de doxorubicină: rolul critic al energiei celulare. J Mol Cell Cardiol, 41, 389-405.

Kumar, D., Kirshenbaum, LA, Li, T., şi colab. (2001). Apoptoza în cardiomiopatia adriamicină şi modularea acesteia de către probucol. Semnal antioxid Redox, 3, 135-145.

Ueno, M., Kakinuma, Y., Yuhki, K., et al. (2006). Doxorubicina induce apoptoza prin activarea caspazei-3 în cardiomiocite cultivate in vitro şi ventricule cardiace de şobolan in vivo. J Pharmacol Sci, 101, 151-158.

Wu, S., Ko, YS, Teng, MS, şi colab. (2002). Apoptoza cardiomiocitelor şi celulelor endoteliale indusă de adriamicină: studii in vitro şi in vivo. J Mol Cell Cardiol, 34, 1595-1607.

Lefrak, EA, Pitha, J., Rosenheim, S., şi colab. (1973). O analiză clinicopatologică a cardiotoxicităţii Adriamicinei. Cancer, 32, 302-314.

Sparano, JA, Brown, DL şi Wolff, AC (2002). Predicţia cardiotoxicităţii induse de terapia cancerului: rolul troponinelor şi al altor markeri. Drug Saf, 25, 301-311.

Dowd, NP, Scully, M., Adderley, SR, et al. (2001). Inhibarea ciclooxigenazei-2 agravează leziunea cardiacă mediată de doxorubicină in vivo. J Clin Invest, 108, 585-590.

Singal, PK şi Iliskovic, N. (1998). Cardiomiopatie indusă de doxorubicină. N Engl J Med, 339, 900-905.

Murphy, CA şi Dargie, HJ (2007). Tulburări cardiovasculare induse de medicamente. Drug Saf, 30, 783-804.§§

Shapira, J., Gotfried, M., Lishner, M., şi colab. (1990). Cardiotoxicitatea redusă a doxorubicei printr-un regim de perfuzie de 6 ore. O evaluare prospectivă randomizată. Cancer, 65, 870-873.

Conklin, KA (2005). Coenzima q10 pentru prevenirea cardiotoxicităţii induse de antracicline. Integr Cancer Ther, 4, 110-130.

Mukhopadhyay, P., Batkai, S., Rajesh, M., şi colab. (2007). Inhibarea farmacologică a receptorului canabinoid CB1 protejează împotriva cardiotoxicităţii induse de doxorubicină. J Am Coll Cardiol, 50, 528-536.

Slordal, L. şi Spigset, O. (2006). Insuficienţă cardiacă indusă de medicamente non-cardiace. Drug Saf, 29, 567-586.

Von Hoff, DD, Layard, MW, Basa, P., et al. (1979). Factori de risc pentru insuficienţa cardiacă congestivă indusă de doxorubicină. Ann Intern Med, 91, 710-717.

Saini, J., Rich, MW şi Lyss, AP (1987). Reversibilitatea disfuncţiei ventriculare stângi severe din cauza cardiotoxicităţii cu doxorubicină. Raportarea a trei cazuri. Ann Intern Med, 106, 814-816.

Hjalmarson, A., & Waagstein, F. (1994). Rolul beta-blocantelor în tratamentul cardiomiopatiei şi insuficienţei cardiace ischemice. Drugs, 47 (Suppl. 4), 31-39 (discuţie, Drugs 1994;47[Suppl. 4]:39-40).

Shaddy, RE, Olsen, SL, Bristow, MR, şi colab. (1995). Eficacitatea şi siguranţa metoprololului în tratamentul cardiomiopatiei induse de doxorubicină la copii şi adolescenţi. Am Heart J, 129, 197-199.

Cobleigh, MA, Vogel, CL, Tripathy, D., et al. (1999). Studiu multinaţional al eficacităţii şi siguranţei anticorpului monoclonal umanizat anti-HER2 la femeile care au cancer de sân metastatic cu supraexprimare a HER2, care a progresat după chimioterapie pentru boala metastatică. J Clin Oncol, 17, 2639-2648.

§§Referinţa 214 este o revizuire excelentă a formelor specifice de boli cardiovasculare induse de medicamente.

Suter, TM, Cook-Bruns, N. şi Barton, C. (2004). Cardiotoxicitatea asociată cu terapia cu trastuzumab (Herceptin) în tratamentul cancerului de sân metastatic. Sân, 13, 173-183.

Perez, EA (2004). Probleme cardiace legate de trastuzumab. Sân, 13, 171-172.

Ewer, MS, Vooletich, MT, Durand, JB, et al. (2005). Reversibilitatea cardiotoxicităţii legate de trastuzumab: noi perspective bazate pe evoluţia clinică şi răspunsul la tratamentul medical. J Clin Oncol, 23, 7820-7826.

Guarneri, V., Lenihan, DJ, Valero, V., et al. (2006). Tolerabilitatea cardiacă pe termen lung a trastuzumab în cancerul de sân metastatic: experienţa MD Anderson Cancer Center. J Clin Oncol, 24, 4107-4115.

Bleumink, GS, Feenstra, J., Sturkenboom, MC, et al. (2003). Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene şi insuficienţă cardiacă. Droguri, 63, 525-534.

Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., et al. (2000). Comparaţia toxicităţii gastrointestinale superioare a rofecoxibului şi naproxenului la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Grupul de studiu VIGOR. N Engl J Med, 343, 1520-1528, 2 p. după 1528.

Bresalier, RS, Sandler, RS, Quan, H., et al. (2005). Evenimente cardiovasculare asociate cu rofecoxib într-un studiu de chimioprevenţie a adenomului colorectal. N Engl J Med, 352, 1092-1102.

Nussmeier, NA, Whelton, AA, Brown, MT, şi colab. (2005). Complicaţii ale inhibitorilor COX-2 parecoxib şi valdecoxib după intervenţia chirurgicală cardiacă. N Engl J Med, 352, 1081-1091.

Solomon, SD, McMurray, JJ, Pfeffer, MA şi colab. (2005). Riscul cardiovascular asociat cu celecoxib într-un studiu clinic pentru prevenirea adenomului colorectal. N Engl J Med, 352, 1071-1080.

Pope, JE, Anderson, JJ şi Felson, DT (1993). O meta-analiză a efectelor medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene asupra tensiunii arteriale. Arch Intern Med, 153, 477-484.

Fosslien, E. (2005). Complicaţiile cardiovasculare ale medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Ann Clin Lab Sci, 35, 347-385.

Krotz, F., Schiele, TM, Klauss, V., et al. (2005). Inhibitori selectivi ai COX-2 şi risc de infarct miocardic. J Vasc Res, 42, 312-324.

Kahn, SE, Haffner, SM, Heise, MA, et al. (2006). Durabilitatea glicemică a monoterapiei cu rosiglitazonă, metformină sau gliburidă. N Engl J Med, 355, 2427-2443.

Efectul controlului intensiv al glicemiei cu metformină asupra complicaţiilor la pacienţii supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 34). Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie (UKPDS). (1998). Lancet, 352, 854-865.

Stettler, C., Allemann, S., Juni, P., et al. (2006). Controlul glicemic şi boala macrovasculară în diabetul zaharat de tipuri 1 şi 2: meta-analiză a studiilor randomizate. Am Heart J, 152, 27-38.

Dormandy, JA, Charbonnel, B., Eckland, DJ şi colab. (2005). Prevenirea secundară a evenimentelor macrovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 în Studiul PROactiv (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): un studiu controlat randomizat. Lancet, 366, 1279-1289.

Haffner, SM, Greenberg, AS, Weston, WM şi colab. (2002). Efectul tratamentului cu rosiglitazonă asupra markerilor netradiţionali ai bolilor cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Circulation, 106, 679-684.

Lincoff, AM, Wolski, K., Nicholls, SJ, et al. (2007). Pioglitazona şi riscul de evenimente cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2: o meta-analiză a studiilor randomizate. JAMA, 298, 1180-1188.

Mazzone, T., Meyer, PM, Feinstein, SB, et al. (2006). Efectul pioglitazonei în comparaţie cu glimepirida asupra grosimii carotidei intima-media în diabetul de tip 2: un studiu randomizat. JAMA, 296, 2572-2581.

Berlie, HD, Kalus, JS şi Jaber, LA (2007). Tiazolidinedione şi riscul de edem: o meta-analiză. Diabetes Res Clin Pract, 76, 279-289.

Lago, RM, Singh, PP şi Nesto, RW (2007). Insuficienţa cardiacă congestivă şi decesul cardiovascular la pacienţii cu prediabet şi diabet de tip 2 cărora li se administrează tiazolidindione: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. Lancet, 370, 1129-1136.

Singh, S., Loke, YK şi Furberg, CD (2007). Riscul pe termen lung de evenimente cardiovasculare cu rosiglitazonă: o meta-analiză. JAMA, 298, 1189-1195.

Singh, S., Loke, YK şi Furberg, CD (2007). Tiazolidinedione şi insuficienţă cardiacă: o teleo-analiză. Diabetes Care, 30, 2148-2153.

*Modificări ale etichetei de siguranţă aprobate de Centrul FDA pentru Evaluare şi Cercetare a Medicamentului (CDER). 14 august (2007). Washington, DC: Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente.*

Nissen, SE şi Wolski, K. (2007). Efectul rosiglitazonei asupra riscului de infarct miocardic şi deces din cauze cardiovasculare. N Engl J Med, 356, 2457-2471.

Ghuran, A., & Nolan, J. (2000). Abuzul de droguri recreaţionale: probleme pentru cardiolog. Heart, 83, 627-633.

Abramson, JL, Williams, SA, Krumholz, HM, et al. (2001). Consum moderat de alcool şi risc de insuficienţă cardiacă în rândul persoanelor în vârstă. JAMA, 285, 1971-1977.

Walsh, CR, Larson, MG, Evans, JC, et al. (2002). Consumul de alcool şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă în studiul Framingham Heart Study. Ann Intern Med, 136, 181-191

## CAPITOLUL 42

Terapia medicală pentru insuficienţa cardiacă sistolică a evoluat semnificativ începând cu anii 1980. Studiile clinice mari randomizate şi controlate cu placebo au identificat familii de agenţi şi dispozitive farmacologice care pot îmbunătăţi supravieţuirea şi pot scădea frecvenţa spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă în rândul pacienţilor la care este diagnosticată disfuncţia sistolică. Pe măsură ce fiecare studiu nou a îndeplinit cerinţele

stricte ale evaluării inter pares şi noii agenţi au fost adăugaţi la farmacopee, managementul clinic al pacienţilor a devenit complex, deoarece noi medicamente au fost adăugate la regimul standard, mai degrabă decât să înlocuiască agenţi mai vechi. Pentru un pacient afro-american cu cardiomiopatie ischemică şi insuficienţă cardiacă de clasa III, ghidurile pentru insuficienţa cardiacă recomandă tratamentul cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), un p-blocant, un antagonist al receptorilor de aldosteron, dinitrat de izosorbid, hidralazină, aspirină şi o statină. Toate aceste şapte terapii sunt recomandate deoarece au îmbunătăţit supravieţuirea în cohorte similare cu insuficienţă cardiacă sistolice.

O constatare comună în toate studiile clinice a fost că fiecare agent nou dezvoltat pentru tratamentul insuficienţei cardiace îmbunătăţeşte rezultatele la unii, dar nu la toţi pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Încercările de a identifica ce pacienţi vor răspunde la un anumit medicament sau dispozitiv (sau care pacienţi ar putea avea un răspuns advers la un medicament sau dispozitiv) s-au concentrat iniţial pe evaluarea dacă analiza subgrupului de identificatori fenotipici predefiniti - de exemplu, vârsta, sexul, fracţia de ejecţie sau cauza insuficienţei cardiace - ar putea permite această predicţie. Aceste eforturi s-au dovedit a fi inutile. Cu toate acestea, analiza timpurie a subgrupurilor a unor studii mari randomizate şi multinaţionale a sugerat că genotipul unui individ ar putea fi utilizat pentru a prezice răspunsul la medicamente. De exemplu, mai multe studii au demonstrat diferenţe marcate în răspunsul la medicamente în rândul pacienţilor de pe diferite continente, iar un alt studiu a sugerat că pacienţii care s-au autoidentificat drept afro-americani ar fi putut avea un răspuns diferit la terapia medicamentoasă faţă de pacienţii care s-au autoidentificat ca fiind non-afro-americani. Astfel, anchetatorii au inceput sa evalueze daca genotipul unui individ ar putea fi folosit pentru a prezice raspunsul la medicamente; această zonă de investigare în evoluţie este denumită „farmacogenetică" sau „farmacogenomică". Prin identificarea factorilor genomici care predică eficacitatea medicamentului, acest nou domeniu de ştiinţă oferă oportunitatea de a „personaliza" îngrijirea unui pacient individual, de a reduce riscul unui răspuns advers la un agent inutil şi de a reduce costurile generale de îngrijire a sănătăţii.

Studiile de farmacogenomică s-au concentrat iniţial pe variante genetice în gene individuale care codificau ţinte de medicamente, inclusiv receptori, enzime şi căi de semnalizare care reglementează acţiunea agenţilor specifici despre care se ştia că modifică procesele patobiologice ale insuficienţei cardiace. De exemplu, variantele au fost identificate în gena ACE (vezi capitolul 9). Mutaţia genei ACE a dus la transcrierea unei proteine cu activitate enzimatică îmbunătăţită, care a cauzat creşteri ale nivelurilor de angiotensină II, un neurohormon cunoscut că contribuie la remodelarea dezadaptativă care caracterizează progresia insuficienţei cardiace. În mod similar, au fost identificate şi variante în receptorii p-adrenergici, o familie de receptori care leagă liganzii neurohormonali epinefrina şi norepinefrina cu activarea în aval a cascadei de semnalizare a neurohormonului (vezi Capitolul 10). Aceste variante au dus la transcrierea unui receptor adrenergic ale cărui caracteristici fiziologice diferă de cele ale receptorilor care au fost transcrişi din gena de tip sălbatic. În unele cazuri, varianta genetică a crescut cuplarea ligand-receptor

investigator pentru a identifica genele specifice care participă la răspunsul individului la un medicament sau dispozitiv. Cu toate acestea, aceste două tipuri de identificare nu se exclud reciproc şi, atunci când sunt utilizate împreună, vor ajuta la creşterea înţelegerii rolului geneticii în prezicerea modului în care funcţionează medicamentele la pacienţii individuali.

Acest capitol trece în revistă principalele polimorfisme genomice care afectează patogeneza insuficienţei cardiace şi a terapiei şi explorează modul în care progresele în GWAS-uri pot accelera avansul către obiectivul actual al terapiei genomice „personalizate" pentru tratamentul insuficienţei cardiace.

## CALEA RENINA-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON: TERAPEUTICĂ ŞI GENOMICA

Majoritatea terapiilor medicale pentru insuficienţa cardiacă care îmbunătăţesc supravieţuirea inhibă calea sistemică renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) (Figura 42-1) (vezi capitolul 45). Leziunile miocardice şi funcţia cardiacă diminuată duc la activarea simpatică şi la eliberarea proteazei reninei, care iniţiază calea. P-blocantele, inhibitorii ECA, antagoniştii receptorilor de angiotensină şi antagoniştii receptorilor de aldosteron inhibă toţi paşii din calea RAAS. Polimorfismele genomice funcţionale par să influenţeze terapia care vizează calea RAAS, incluzând varianta receptorului p1 389 Gly/Arg, polimorfismul de deleţie/inserţie alelic ACE (D/I), polimorfismul promotor al aldosteron sintetazei şi subunitatea p3 a proteinei G (GNB3) 894T haplo42-1 (T haplo42-1). O revizuire a naturii funcţionale a acestor polimorfisme, a efectului lor asupra patogenezei insuficienţei cardiace şi a efectelor lor asupra terapiei demonstrează utilitatea potenţială a analizei farmacogenetice.

## POLIMORFISMUL DE ŞTERGERE/INSERŢIE A ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI

Polimorfismul bialelic cu ştergere/inserţie ACE (D/I) al intronului 161-2 este polimorfismul cel mai amplu studiat în bolile cardiovasculare, iar implicaţiile sale potenţiale pentru progresia insuficienţei cardiace au fost recunoscute de mult timp.3 Alela D a fost legată de creşterea activităţii ACE şi de niveluri mai ridicate ale mediatorului peptidic angiotensină II, inclusiv hipertensiune clinică multiplă şi hipertensiune cardiacă II în situaţii clinice multiple. status.4-7 Având în vedere importanţa ACE în patogeneza insuficienţei cardiace, s-a prezis că alela ACE D ar fi asociată cu progresia accelerată a bolii şi va acţiona ca un modificator al bolii. Într-adevăr, acest lucru a fost demonstrat în multiple investigaţii ale insuficienţei cardiace.3-8-9

### Farmacogenetica alelei ACE D: blocanţi Ş şi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Influenţa adversă a alelei ACE D asupra supravieţuirii cu insuficienţă cardiacă este prezisă din creşterea activităţii ACE, care este asociată cu deleţia. Ca rezultat, terapiile care vizează şi limitează în mod direct activarea angiotensinei ar putea avea un efect mai mare la subiecţii cu alela ACE D. Într-adevăr, efectul atât al p-blocantelor10, cât şi al inhibitorilor

ACE11 este cel mai mare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au genotipul homozigot ACE DD. Acest lucru a fost demonstrat în studiul de evaluare a riscului genetic al evenimentelor cardiace (GRACE), o investigaţie prospectivă a farmacogeneticii şi a rezultatelor clinice în insuficienţa cardiacă sistolică, realizat la Universitatea din Pittsburgh. Efectul alelei ACE D asupra supravieţuirii a fost evident exclusiv la subiecţii netrataţi cu p-blocante10,11 (Figura 42-2). Aceasta farmacogenetică

interacţiunea p-blocantelor şi alela ACE D este mediată prin receptorul p112 şi probabil reflectă suprimarea eliberării de renina de către antagoniştii receptorilor p.

Deşi efectul alelei ACE D a fost cel mai evident pentru subiecţii care nu luau p-blocante, acesta ar putea fi totuşi eliminat în acest subgrup prin tratamentul cu inhibitori ai ECA în doze mari11 (Figura 42-3). Riscul genetic de progresie accelerată a insuficienţei cardiace conferit de moştenirea alelei ACE D poate fi, prin urmare, eliminat eficient prin farmacoterapii concepute pentru a limita efectele activităţii ACE: inhibitori ACE şi antagonişti ai receptorilor p. Potenţialul de „direcţionare farmacogenetică" cu acest singur locus este evident atunci când efectele acestor două terapii sunt investigate în subseturile de genotip ACE. Efectul terapiei constând atât din inhibitor ECA cât şi din p-blocant este prezis în funcţie de genotipul ECA; efectele sunt cele mai puternice la pacienţii cu genotipul ACE DD, intermediare la pacienţii cu genotipul heterozigot ACE DI şi minime la pacienţii cu genotipul homozigot ACE II (Figura 42-4).

Influenţa adversă a alelei ACE D asupra progresiei insuficienţei cardiace şi asupra supravieţuirii a fost demonstrată în mod constant. Într-o examinare a peste 3000 de subiecţi cu hipertensiune arterială, cercetătorii au descoperit rate de supravieţuire mai scăzute în rândul subiecţilor cu genotipul ACE DD.13 Rezultatele investigaţiei subiecţilor după infarct miocardic au sugerat că alela D este, de asemenea, asociată cu remodelarea ventriculară stângă crescută.14 Mecanismul rămâne legat de activarea angiotensinei, în cazul insuficienţei cardiace avansate, în cazul în care alela D este asociată cu insuficienţă cardiacă avansată la subiect. nivelurile de ACE, angiotensină II şi aldosteron.15 Nu este surprinzător că genotipul ACE D/I pare să fie, de asemenea, predictiv al evoluţiei în timp a răspunsului tensiunii arteriale la inhibitorii ECA, dar nu şi la antihipertensive.16

Variabilitatea genetică în calea ACE nu se limitează la polimorfismele ACE D/I, iar polimorfismele RAAS suplimentare influenţează, de asemenea, răspunsul tensiunii arteriale la inhibitorii ACE. Într-un studiu pe mai mult de 1400 de pacienţi hipertensivi, efectele terapiei cu inhibitori ai ECA asupra tensiunii arteriale au fost legate de variaţia poligenetică atât a genelor angiotensinogenului, cât şi a receptorului angiotensinogenului II.17 Într-un al doilea studiu pe 450 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă, haplotipurile genei angiotensinogenului au fost asociate cu rezultate mai slabe.

Polimorfisme ale receptorilor P şi antagonişti ai receptorilor P

Eficacitatea terapeutică a p-blocantelor în insuficienţa cardiacă reflectă nu numai inhibarea eliberării reninei, ci şi efectul direct al antagonistului receptorului asupra receptorilor p1 şi

p2 miocardici (vezi capitolul 10). Două polimorfisme ale receptorilor p1 şi trei p2 influenţează funcţia receptorului sau reglarea în jos in vitro. Interacţiunile farmacogenetice ale acestor polimorfisme cu agoniştii şi antagoniştii receptorilor p au fost investigate la subiecţii cu astm şi hipertensiune arterială. Variantele de receptor p1 au fost explorate cel mai pe larg la subiecţii cu insuficienţă cardiacă.19-22 Polimorfismul Gly389Arg este localizat în regiunea intracelulară a receptorului. Alela Arg389 este mai sensibilă la stimularea agonistă şi este alela dominantă. În substudiul genetic al Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) al bucindololului în insuficienţa cardiacă, subiecţii cu genotipul Arg389Arg (aproximativ jumătate din grupul de studiu) au avut un beneficiu mult mai mare de la p-blocare decât subiecţii heterozigoţi sau homozigoţi pentru Gly389, care răspundea mai puţin la tratamentul cu alela B EST,23. bucindololul a fost mult mai puţin eficient la pacienţii afro-americani şi s-a emis ipoteza că acest lucru ar putea reflecta o frecvenţă mai mică a alelei Arg389 în rândul afro-americanilor.24

Constatarea că subiecţii homozigoţi pentru varianta mai activă a receptorului p1 beneficiază mai mult de antagonistul p bucindolol se conformează unei ipoteze atractive; totuşi, încercările de a reproduce această descoperire cu metoprolol şi carvedilol nu au avut succes.25 Pentru subiecţii desemnaţi aleatoriu să primească fie succinat de metoprolol, fie placebo în cadrul studiului randomizat de intervenţie Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF), un substudiu genetic nu a demonstrat nici un efect al alelei Arg2 sau asupra efectelor insuficienţei cardiace asupra acestor rezultate ale insuficienţei cardiace. reflectă diferenţele în sensibilităţile receptorilor celor doi agenţi, precum şi proprietăţile agoniste parţiale ale bucindololului. În plus, relevant este faptul că, spre deosebire de BEST, substudiul genetic MERIT-HF a fost finalizat într-o cohortă europeană mai omogenă. Într-o cohortă mare prospectivă de peste 2000 de subiecţi, efectul alelei Gly389 asupra terapiei p-blocante a fost modificat de moştenirea genotipului Gln41Gln al kinazei receptorului proteinei G (GRK5), un mediator în aval al semnalizării adrenergice.27

Dovezi suplimentare pentru influenţa genotipului p-receptorului asupra terapiei cu p-blocante au fost obţinute în studiile de remodelare a ventriculului stâng. Un studiu al terapiei cu carvedilol în cardiomiopatia nonischemică a demonstrat o creştere marcată a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (LVEF) la subiecţii cu îmbunătăţiri de 19 unităţi de fracţie de ejecţie (FE) la subiecţii cu Arg389Arg, 9 unităţi EF la subiecţii cu Gly389Gly şi 6 unităţi EF la subiecţii cu Gly389G. Aceste rezultate au fost în concordanţă cu efectul de supravieţuire observat în studiul BEST.28 Meta-analiza a trei studii suplimentare a demonstrat îmbunătăţiri ale FEVS, care au fost cu 5 unităţi FE mai mari la subiecţii cu Arg389Arg decât la subiecţii cu Gly389Arg sau Gly389Gly.29

Deşi polimorfismul Arg389Gly este cel mai amplu studiat, investigaţiile clinice sugerează că polimorfismul Ser49Gly influenţează şi rezultatele în insuficienţa cardiacă.30 Acest polimorfism este o variantă care alterează funcţia proteinei secundară unei modificări a secvenţei de aminoacizi a regiunii extracelulare. Receptorii cu alela mai puţin obişnuită, Gly49, au o rată crescută de reglare descendentă a receptorului in vitro ca răspuns la stimularea agonistului,31 iar receptorul Gly49 este legat mai mult de un răspuns

îmbunătăţit la terapia p-blocante.32 Conform investigaţiilor în hipertensiune arterială, analiza haplotipului, care încorporează date din ambele polimorfisme, prezice cel mai bine efectul polimorfismului extracelular şi în extracelular. regiunea receptorilor p2-adrenergici (Gly16Arg şi Gln27Gly) şi influenţează, de asemenea, reglarea în jos a receptorilor in vitro. Un raport a sugerat că subiecţii cu insuficienţă cardiacă care sunt homozigoţi pentru haplotipul Arg16Gln27 au un risc crescut de deces sau transplant.34 Un studiu separat al remodelării ventriculare stângi nu a evidenţiat nicio influenţă a polimorfismelor receptorului p2 asupra dimensiunii ventriculului stâng şi asupra fracţiei de ejecţie. consecvent la subiecţii cu insuficienţă cardiacă şi există mai puţine dovezi ale influenţei lor asupra eficacităţii p-blocadei.

Deleţia receptorului a2c-adrenergic

Este din ce în ce mai recunoscut faptul că majoritatea, dacă nu toate influenţele farmacogenetice asupra terapiilor specifice (de exemplu, p-blocante în insuficienţa cardiacă) sunt poligenice şi implică loci multipli. Variaţiile receptorilor a-adrenergici sunt modificatori genomici importanţi şi par să influenţeze efectul variantelor p-receptorului. Receptorul a2c are o alela comună de deleţie, din care lipsesc patru aminoacizi,36 care limitează recaptarea catecolaminelor de către celula presinaptică37-38 şi măreşte

efectul stimulării agoniste a receptorului Arg389. Moştenirea Arg389 şi a2c creşte riscul de insuficienţă cardiacă la afro-americani.39 Această interacţiune sinergică nu se limitează la afro-americanii cu insuficienţă cardiacă, iar o analiză mai amplă a rezultatelor clinice în insuficienţa cardiacă a determinat că co-moştenirea variantelor [31-receptor şi a2c-receptor a crescut riscul de deces sau nevoia de insuficienţă cardiacă. sinergic în determinarea efectului terapiei p-blocante. Într-un studiu al efectului metoprololului asupra FEVS, moştenirea deleţiei a2c şi a genotipului Arg389Arg a fost predictivă pentru cel mai mare efect terapeutic al blocajului p.41 O analiză similară de la BEST42 a sugerat că modelele predictive ale răspunsului p-blocant trebuie să încorporeze ambii loci.

alela cu deleţie enzimatică (ACE) (D) şi doza de inhibitor al ECA într-o cohortă a studiului de evaluare a riscului genetic al evenimentelor cardiace (GRACE). A, Supravieţuirea fără transplant a subiecţilor cu insuficienţă cardiacă sistolică care au fost trataţi cu inhibitori ai ECA în doză mică şi fără p-blocante (n = 1 30). Alela ACE D a fost asociată cu un rezultat semnificativ slab (P = 0,005). B, Supravieţuirea fără transplant a subiecţilor trataţi cu inhibitori ai ECA în doze mari şi fără p-blocante (n = 11 7). Efectul alelei ACE D a fost diminuat (P = 0,47). (Din McNamara DM, Holubkov R, Postava L, et al. Interacţiuni farmacogenetice dintre terapia cu inhibitori ai ECA şi polimorfismul de deleţie al enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol 2004;44:201 9-2026.) la utilizarea de riscuri genetice a cardului de risc (GRACE) analizează evenimentul de utilizare a blocantelor genetice. studiu: Date din cohorta generală şi compararea genotipurilor de deleţie/inserţie (D/I) ale enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) (DD, DI şi II). (Adaptat de la McNamara DM, Holubkov R, Postava L, et al. Interacţiuni

farmacogenetice dintre terapia cu inhibitori ai ECA şi polimorfismul de deleţie al enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol 2004;44:2019-2026, Tabelul 4.)

Aldosteron sintaza

Antagoniştii receptorilor de aldosteron îmbunătăţesc supravieţuirea în insuficienţa cardiacă avansată43 şi după infarctul miocardic44, iar activarea aldosteronului este ţinta cea mai recent recunoscută a inhibării neurohormonale în insuficienţa cardiacă. Polimorfismul promotorului (C-344T) al genei aldosteron sintetazei

(CYP11B2) este situat într-o regiune de legare a steroizilor şi pare să afecteze transcripţia genei. A fost investigat pe larg în bolile cardiovasculare. Alela -344C este legată de riscul de hipertensiune arterială, activitate mai mare a aldosteron-sintazei45 şi remodelare dezadaptativă a ventriculului stâng mai mare.46 Efectul alelei -344C a fost evaluat în substudiul genetic al African American Heart Failure Trial (AHeFT), în care cercetătorii au investigat adăugarea unei combinaţii de doză fixă de insuficienţă cardiacă şi insuficienţă cardiacă standard (IH) hidrazină de fond. Acest substudiu, Genetic Risk Assessment of Heart Failure in African Americans (GRAHF), a fost iniţiat pentru a evalua capacitatea polimorfismelor genomice identificate în majoritatea cohortelor albe de a prezice rezultatele la afro-americani cu insuficienţă cardiacă sistolică şi pentru a determina baza genomică a diferenţelor rasiale în eficacitatea terapeutică a inhibitorilor I/H şi a eficacităţii ACE. În GRAHF, a fost evaluat polimorfismul promotorului aldosteron sintetazei, iar alela -344C s-a dovedit a fi asociată cu o supravieţuire semnificativ mai slabă fără evenimente în timpul urmăririi48 (Figura 42-5). Efectul advers al alelei -344C în riscul de evenimente a fost evident atât pentru deces (P = 0,001), cât şi pentru spitalizare pentru insuficienţă cardiacă (P = 0,013), în măsura în care majoritatea evenimentelor au avut loc la subiecţii cu genotipul -344CC (Figura 42-6).

Alela -344C a fost, de asemenea, legată de remodelarea ventriculară stângă; cu toate acestea, efectul său a fost diminuat prin tratamentul cu I/H. O asociere a alelei -344C cu LVEF mai scăzută la 6 luni a fost evidentă la subiecţii repartizaţi aleatoriu pentru a primi placebo, dar nu este evidentă la pacienţii trataţi cu I/H (Figura 42-7). Efectul terapiei I/H asupra remodelării pentru genotipul -344 CC a reflectat efectul terapiei convenţionale cu inhibitori ACE şi p-blocante într-o cohortă separată de afro-americani cu insuficienţă cardiacă, în care îmbunătăţirile la 1 an ale dimensiunii sistolice ventriculare stângi au fost mai mari la subiecţii cu genotipul -344CC.49 Nu toate studiile demonstrează o terapie mai mare; un studiu randomizat pe 500 de subiecţi hipertensivi a demonstrat efectul diminuat al inhibitorilor ECA asupra tensiunii arteriale la subiecţii cu genotipul -344CC.50 În mod surprinzător, rezultatele studiului AHeFT sugerează că tratamentul cu spironolactonă, antagonist al receptorului de aldosteron, nu a diminuat efectul advers al remodelării alelei C pe ventricul stâng.47

RASA, GENOMICA ŞI TERAPIA INSUFICIEnţei cardiace

Eficacitatea terapiilor medicale, cum ar fi inhibitorii ECA şi I/H diferă între pacienţii albi şi afro-americani cu insuficienţă cardiacă. Primul studiu cooperativ Vasodilatator-Heart Failure Trial (V-HeFT I) al administraţiei veteranilor a demonstrat că I/H a îmbunătăţit supravieţuirea la subiecţii cu insuficienţă cardiacă51; totuşi, acest beneficiu a fost evident la pacienţii afro-americani şi mai puţin evident la pacienţii albi.52 În al doilea studiu V-HeFT (V-HeFT II), inhibitorul ECA enalapril a dat rezultate superioare celor ale I/H53; cu toate acestea, superioritatea inhibitorilor ECA a fost în primul rând la subiecţii albi şi nu a fost evidentă în rândul pacienţilor afro-americani cu insuficienţă cardiacă.52 Observarea efectului crescut al I/H în cohortele afro-americane a condus la designul studiului A-HeFT, iar acest studiu de referinţă a evaluat eficacitatea combinaţiei fixe I/H în special în cazul auto-desemnat de afro-americani pentru beneficiile IH. prima dată a condus la aprobarea de către Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente a unei terapii pentru insuficienţă cardiacă într-un anumit subgrup rasial (vezi capitolul 49). Rasa este probabil un surogat slab pentru diferenţele de fond genomic54, iar investigaţiile s-au concentrat din ce în ce mai mult pe variantele genetice care pot sta la baza diferenţelor rasiale în eficacitatea terapeutică.

Polimorfismele comune ale genelor care controlează tonusul vascular au fost investigate pentru rolul lor în dezvoltare

de hipertensiune arterială esenţială. Hipertensiunea arterială este mult mai răspândită la afro-americani şi diferenţe rasiale semnificative în prevalenţa variantelor genomice sunt evidente pentru sintetaza de oxid nitric endotelial (NOS3; cunoscută şi sub numele de eNOS), sintaza aldosteronului şi receptorii adrenergici a şi p. Pe lângă rolul lor în hipertensiune arterială, aceşti loci genetici joacă şi un rol central în patogeneza insuficienţei cardiace şi în terapie.

Substudiul genetic al AHeFT a fost conceput pentru a determina dacă alelele genetice ar fi predictive pentru beneficiul tratamentului cu I/H. Deoarece prevalenţa mai multor polimorfisme ale NOS3 - sursa primară de producţie vasculară de oxid nitric55 - diferă semnificativ între cohortele afro-americane şi albe,50-57 acest locus a apărut ca un candidat principal pentru un modificator genetic al eficacităţii terapeutice. Există un polimorfism în exonul 7 al NOS3, care are ca rezultat înlocuirea acidului glutamic (Glu) cu acid aspartic (Asp) la codonul 298. Varianta Asp298 este un factor de risc raportat pentru hipertensiune arterială, boli coronariene59 şi rate scăzute de supravieţuire cu insuficienţă cardiacă. În ceea ce priveşte obiectivul principal în A-HeFT (un scor compus de supravieţuire,

spitalizare pentru insuficienţă cardiacă şi calitatea vieţii), subiecţii din GRAHF care aveau genotipul Glu-298Glu au beneficiat semnificativ de terapie, în timp ce subiecţii cu varianta Asp298 nu au beneficiat01 (Figura 42-8). Sunt necesare investigaţii suplimentare pentru a determina dacă genotipul NOS3 poate viza în mod eficient terapia donatorului de oxid nitric.

Există o prevalenţă mult mai mare a cardiomiopatiei hipertensive (şi o prevalenţă mai scăzută a bolii coronariene) în rândul populaţiilor afro-americane cu insuficienţă cardiacă decât este evidentă în cohortele albe similare. Semnalizarea adrenergică este influenţată de variante genetice funcţionale, inclusiv deleţia a2c şi polimorfismul C825T al GNB3. Polimorfismul C825T este silenţios din punct de vedere funcţional; cu toate acestea, alela T este legată de o variantă de splicing, care are ca rezultat pierderea a 41 de aminoacizi. Subunitatea inhibitoare GNB3 trunchiată creşte semnalizarea a-adrenergică, este asociată cu un risc mai mare de hipertensiune arterială şi este mult mai răspândită în rândul afro-americanii decât în rândul pacienţilor albi.02 Tonul a-adrenergic crescut poate sta la baza prevalenţei ridicate a hipertensiunii cu renină scăzută la afro-americani. receptorul p-adrenergic (p1AR; Arg389),23 NOS3,00 şi aldosteron sintetaza48 — diferă, de asemenea, între cohortele albe şi afro-americane. Dacă aceste diferenţe genetice au ca rezultat diferenţe în eficacitatea inhibitorilor ECA sau I/H rămâne de stabilit.

## STUDII DE ASOCIAŢIE PENTRU LAGĂ GENOM

Studiile farmacogenetice până în prezent s-au concentrat în principal pe evaluarea interacţiunii unui singur locus genic cu eficacitatea unui anumit medicament. În plus, majoritatea studiilor s-au direcţionat asupra genelor despre care se ştie că joacă roluri critice în tratamentul insuficienţei cardiace: de exemplu, ACE şi receptorul p1. Progresele tehnologice au făcut cartografierea la scară largă a genomului uman mai eficientă şi mai accesibilă, iar conştientizarea faptului că majoritatea ADN-ului uman este „moştenit" în blocuri mari sau haplotipuri a condus la dezvoltarea de hărţi genomice de înaltă densitate.04 Acest lucru a facilitat GWAS-urile, în care frecvenţa variantelor sau markerilor de-a lungul întregului genom este comparată cu asocierile mari investigate şi diverşi. constatări într-un grup mare de control. Această tehnologie a fost aplicată bolilor poligenice complexe comune, cum ar fi boala coronariană, hiperlipidemia00 şi diabetul zaharat07 şi a obţinut informaţii noi şi extinse despre genele care contribuie la aceste tulburări complexe. Deşi nu sunt încă aplicate în farmacogenomica insuficienţei cardiace, GWAS-urile au potenţialul de a determina loci genomici care vor „conduce" orice model predictiv al eficacităţii medicamentului. Analiza bioinformatică, care încorporează mai multe drivere genomice pentru orice paradigmă clinică specifică (de exemplu, efectul I/H în insuficienţa cardiacă), va fi utilizată pentru a converti informaţiile genomice într-un instrument clinic util pentru direcţionarea eficientă a terapiei.

## DIRECŢII VITORIALE

Variaţia genetică a mediatorilor cheie ai insuficienţei cardiace modifică efectul terapiei care acţionează pe anumite căi. Pacienţii care sunt predispuşi genetic la o mai mare activare a

renină-angiotensinei prin prezența alelei de deleție a ACE obțin beneficii mai mari de pe urma terapiilor (p-blocante și inhibitori ai ECA în doze mari) concepute pentru a reduce acest răspuns. În plus, pacienții cu varianta 389Arg a receptorului p1 mai activ par să obțină mai multe beneficii clinice atunci când acel receptor este blocat decât subiecții cu varianta 389Gly mai puțin activă. Există diferențe genetice semnificative în calea oxidului nitric între pacienții albi și afro-americani cu insuficiență cardiacă, iar aceste diferențe pot sta la baza răspunsului aparent îmbunătățit la afro-americani la tratamentul cu I/H. Toate aceste exemple demonstrează puterea potențială a farmacogenomicei de a viza tratamentele și de a transforma terapia insuficienței cardiace.

**632 În ciuda acestor constatări în studiile cu o singură genă încă din anii 1990, dezacordul între analiza farmacogenetică din studiile clinice I precum BEST și MERIT-HF și lipsa studiilor prospective de validare au împiedicat farmacogenomica să joace un rol în îngrijirea clinică prin facilitarea terapiei specifice pacientului pentru insuficiența cardiacă. Replicarea rezultatelor CH 42 ale studiilor publicate a fost dificilă, deoarece unele studii au fost pur și simplu prea mici pentru a obține semnificație statistică. Rezultatele studiilor farmacogenomice care evaluează relevanța unei singure variante genetice pot să nu fie corelate cu rezultatele care ar fi de așteptat pe baza proprietăților fiziologice și biochimice ale proteinei mutante, deoarece multe răspunsuri sunt poligenice. Astfel, evaluările farmacogenetice trebuie să treacă dincolo de analiza polimorfismului cu o singură nucleotidă pentru a deveni instrumente eficiente în medicina clinică.**

Ca urmare a dezvoltării unei noi tehnologii robuste și a automatizării, faza investigației farmacogenomice referitoare la loci țintiți cu o singură genă va evolua spre analiza poligenică. Acest lucru va permite mai mulți factori genomici să fie evaluați pentru fiecare fenotip clinic și fiecare strategie terapeutică. Cu toate acestea, agențiile federale de reglementare trebuie să se asigure că analiza farmacogenomică este inclusă în evaluarea de rutină a noilor agenți farmacologici. Cu aceste noi informații, se speră că analiza genomică va deveni în curând parte a evaluării de rutină de laborator și va permite medicilor să individualizeze farmacoterapia și să optimizeze rezultatele pentru fiecare pacient cu insuficiență cardiacă. Acest lucru va reduce costul asistenței medicale și, în același timp, va permite pacienților să evite potențialele efecte secundare ale medicamentelor inutile.

REFERINȚE

Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., et al. (1990). Un polimorfism de inserție/deleție în gena enzimei de conversie a angiotensinei I care reprezintă jumătate din variația nivelurilor enzimelor serice. J Clin Invest, 86, 1343-1346.

Rigat, B., Hubert, C., Corvol, P., et al. (1992). Detectarea prin PCR a polimorfismului de inserție/deleție a genei enzimei de conversie a angiotensinei umane (DCP) (dipeptidil carboxipeptidaza 1). Nucleic Acids Res, 20, 1433.

Raynolds, MV, Bristow, MR, Bush, EW şi colab. (1993). Genotipul DD al enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă ischemică sau idiopatică. Lancet, 342, 1073-1075.

Tiret, L., Rigat, B., Visvikis, S., et al. (1992). Dovezi, din analiza combinată de segregare şi legare, că o variantă a genei enzimei de conversie a angiotensinei I (ACE) controlează nivelurile plasmatice ale ACE. Am J Hum Genet, 51, 197-205.

Danser, AH, Derkx, FH, Hense, HW, şi colab. (1998). Polimorfismele angiotensinogenului (M235T) şi ale enzimei de conversie a angiotensinei (I/D) în asociere cu nivelurile plasmatice de renină şi prorenină. J Hypertens, 16, 1879-1883.

Cambien, F., Poirier, O., Lecerf, L., et al. (1992). Polimorfismul de deleţie în gena enzimei de conversie a angiotensinei este un factor de risc puternic pentru infarctul miocardic. Nature, 359, 641-644.

Ihnken, R., Verho, K., Gross, M., et al. (1996). Polimorfismul de deleţie al genei enzimei de conversie a angiotensinei I este asociat cu creşterea activităţii enzimei de conversie a angiotensinei plasmatice, dar nu cu risc crescut de infarct miocardic şi boală coronariană. Ann Intern Med, 125, 19-25.

Andersson, B., & Sylven, C. (1996). Genotipul DD al genei enzimei de conversie a angiotensinei este asociat cu o mortalitate crescută în insuficienţa cardiacă idiopatică. J Am Coll Cardiol, 28, 162-167.

Palmer, BR, Pilbrow, AP, Yandle, TG şi colab. (2003). Polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei interacţionează cu fracţia de ejecţie a ventriculului stâng şi cu nivelurile de peptide natriuretice ale creierului pentru a prezice mortalitatea după infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol, 41, 729-736.

McNamara, DM, Holubkov, R., Janosko, K., şi colab. (2001). Interacţiuni farmacogenetice dintre terapia beta-blocante şi polimorfismul de deleţie al enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 103, 1644-1648.

McNamara, DM, Holubkov, R., Postava, L., et al. (2004). Interacţiuni farmacogenetice dintre terapia cu inhibitori ai ECA şi polimorfismul de deleţie al enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 44, 2019-2026.

Ishizawar, D., Janosko, KM, Teuteberg, JJ, et al. (2008). Receptorul (-adrenergic mediază interacţiunea farmacogenică a alelei ACE D şi (-blocante. Clin Transl Sci, 1(2), 151-154).

Bleumink, GS, Schut, AFC, Sturkenboom, MCJM şi colab. (2005). Mortalitatea la pacienţii cu hipertensiune arterială trataţi cu enzima de conversie a angiotensinei-1 (ECA) este influenţată de polimorfismul de inserţie/deleţie a ACE. Pharmacogenet Genomics, 15, 75-81.

Ulgen, MS, Ozturk, O., Alan, S., şi colab. (2007). Relaţia dintre polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei (inserţie/deleţie) şi remodelarea ventriculului stâng în infarctul miocardic acut. Coron Artery Dis, 18, 153-157.

Tang, WHW, Vagelos, RH, Yee, YG şi colab. (2004). Impactul polimorfismului genei enzimei de conversie a angiotensinei asupra răspunsurilor neurohormonale la enalapril cu doze mari comparativ cu doze mici în insuficienţa cardiacă avansată. Am Heart J, 148, 889-894.

Bhatnagar, V., O'Connor, DT, Schork, NJ, şi colab. (2007). Polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei prezice evoluţia în timp a răspunsului tensiunii arteriale la inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei în studiul AASK. J Hypertens, 25, 2082-2092.

Su, X., Lee, L., Li, X., şi colab. (2007). Asocierea dintre angiotensinogen, genele receptorului angiotensinei II şi răspunsul tensiunii arteriale la un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. Circulation, 115, 725-732.

Pilbrow, AP, Palmer, BR, Frampton, CM şi colab. (2007). Polimorfismele genelor angiotensinogen M235T şi T174M în combinaţie dublează riscul de mortalitate în insuficienţa cardiacă. Hipertensiune arterială, 49, 322-327.

McNamara, DM, MacGowan, GA şi London, B. (2001). Importanţa clinică a polimorfismelor receptorilor beta în bolile cardiovasculare. Am J Pharmacogenomics, 2(2), 73-78.

Feldman, DS, Carnes, CA, Abraham, WT, et al. (2005). Mecanismele bolii (receptorii -adrenergici—alternanţe în transducţia semnalului şi farmacogenomica în insuficienţa cardiacă. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2, 475-483.

Liggett, SB (2010). Farmacogenomica (polimorfismelor receptorilor adrenergici în insuficienţa cardiacă. Heart Fail Clin, 6, 27-33).

Murphy, GA, Fiuzat, M., Bristow, MR (2010). Direcţia terapeutică a insuficienţei cardiace: o perspectivă istorică. Heart Fail Clin, 6, 11-23.

Liggett, SB, Mialet-Perez, J., Thaneemit-Chen, S., et al. (2006). Un polimorfism în cadrul unui (motiv receptor adrenergic) conservat modifică funcţia cardiacă şi răspunsul (-blocant în insuficienţa cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 11288-11293).

Couzin, J. (2005). Reuniunea Asociaţiei Americane pentru Avansarea Ştiinţei. ADN-ul spune povestea insuficienţei cardiace cu medicamente. Ştiinţă, 307, 1191.

Sehnert, AJ, Daniels, SE, Elashoff, M., et al. (2008). Lipsa asocierii dintre genotipurile receptorilor adrenergici şi supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cu carvedilol sau metoprolol. J Am Coll Cardiol, 52, 644-651.

White, H., deBoer, RA, Maqbool, A., şi colab. (2003). O evaluare a polimorfismului receptorului beta-1 adrenergic Arg389Gly la persoanele cu insuficienţă cardiacă: un sub-studiu MERIT-HF. Eur J Heart Fail, 5, 463-468.

Cresci, S., Kelly, RJ, Cappola, TP, et al. (2009). Modificatori clinici şi genetici ai supravieţuirii pe termen lung în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 54, 432-444.

Chen, L., Meyers, D., Javorsky, G., şi colab. (2007). Arg389Gly-(-receptorii adrenergici determină îmbunătăţirea funcţiei sistolice ventriculare stângi la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică cu insuficienţă cardiacă după tratamentul cronic cu carvedilol. Pharmacogenet Genomics, 17, 941-949.

Muthumala, A., Drenos, F., Elliott, PM, et al. (2008). Rolul (polimorfismelor receptorilor adrenergici în insuficienţa cardiacă: revizuire sistematică şi meta-analiză. Eur J Heart Fail, 10, 3-13).

Borjesson, M., Magnusson, Y., Hjalmarson, A., et al. (2000). Un nou polimorfism în gena care codifică receptorul beta (1)-adrenergic asociat cu supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Eur Heart J, 21, 1853-1858.

Brodde, OE (2008). (1 şi (2 polimorfisme adrenoceptoare: importanţă funcţională, impact asupra bolilor cardiovasculare şi răspunsurilor la medicamente. Pharmacol Ther, 117, 1-29).

Magnusson, Y., Levin, MC, Eggertsen, R., et al. (2005). Ser49Gly al receptorului (-adrenergic) este asociat cu doza eficientă de (-blocant în cardiomiopatia dilatată. Clin Pharmacol Ther, 78, 221-231.

Johnson, JA, Zineh, I., Puckett, BJ, et al. (2003). Polimorfisme ale receptorilor beta 1-adrenergici şi răspuns antihipertensiv la metoprolol. Clin Pharmacol Ther, 74, 44-52.

Shin, J., Lobmeyer, MT, Gong, Y., şi colab. (2007). Relaţia dintre (haplotipul 2-adrenoceptor cu riscul de deces şi transplant de inimă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Cardiol, 99, 250-255).

Badenhorst, D., Norton, GR, Sliwa, K., et al. (2007). Impactul (variantelor genei 2-adrenoreceptor asupra dimensiunii cavităţii cardiace şi funcţiei sistolice în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Pharmacogenomics, 7, 339-345.

Mici, KM, Forbes, SL, Rahman, FF şi colab. (2000). Un polimorfism de ştergere a patru aminoacizi în cea de-a treia buclă intracelulară a receptorului a2c-adrenergic uman conferă o cuplare afectată la efectori multipli. J Biol Chem, 275, 23059-23064.

Small, KM, Mialet-Perez, J., Seman, CA, et al. (2004). Polimorfisme ale receptorilor adrenergici a2c presinaptici cardiaci: variabilitate intragenică diversă cu efecte ale funcţiei specifice haplotipului. Proc Natl Acad Sci USA, 101, 13020-13025.

Gerson, MC, Wagoner, LE, McGuire, N., et al. (2003). Activitatea transportorului de captare-1 norepinefrină măsurată prin I-123 MIBG la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu un polimorfism cu pierdere a funcţiei a receptorului presinaptic a2c-adrenergic. JNucl Cardiol, 10, 583-589.

Mic, KM, Wagoner, LE, Levin, AM şi colab. (2002). Polimorfismele sinergice ale receptorilor betar şi alfa2c-adrenergici şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med, 347, 1135-1142.

Kardia, SL, Kelly, RJ, Keddache, MA, et al. (2008). Interacţiunile multiple dintre receptorii alfa2c şi beta-adrenergici influenţează supravieţuirea insuficienţei cardiace. BMC Med Genet, 9, 93.

Lobmeyer, MT, Gong, Y., Terra, SG şi colab. (2007). Polimorfismele sinergice ale receptorilor (1 şi a2c-adrenergici şi influenţa asupra răspunsului fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng la (terapia blocante în insuficienţa cardiacă. Pharmacogenet Genomics, 17, 277-282).

O'Connor, CM, Anand, I., Fivzat, M., et al. Efectele aditive ale (1 389 Arg/Gly şi a2c 322-325 combinaţii de tip sălbatic/del genotip asupra spitalizărilor adjudecate şi decesului în Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). Prezentat la Heart Failure Society of America 2008 Scientific Meeting, Toronto, ON, 2 septembrie.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. N Engl J Med, 341, 709-717.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 348, 1309-1321.

Materson, BJ (2007). Variabilitatea răspunsului la medicamentele antihipertensive. Am J Med, 120(4), (Suppl. 1), S10-S20.

Tiago, AD, Badenhorst, D., Skudicky, D., et al. (2002). O variantă a genei aldosteron sintazei este asociată cu îmbunătăţirea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng în cardiomiopatia dilatativă. Cardiovasc Res, 54, 584-589.

Taylor, AL, Ziesche, S., Yancy, C., şi colab. (2004). Combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. NEngl J Med, 351, 2049-2057.

McNamara, DM, Tam, SW, Sabolinski, ML şi colab. (2006). Polimorfismul promotorului aldosteron-sintazei prezice rezultatul la afro-americanii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 48, 1277-1282.

Biolo, A., Chao, T., Duhaney, TAS, et al. (2007). Utilitatea polimorfismului genei aldosteron sintazei C-344-T pentru a prezice remodelarea cardiacă la afro-americani comparativ cu non-afro-americani cu insuficienţă cardiacă sistolica cronică. Am J Cardiol, 100, 285-290.

Yu, HM, Lin, SG, Liu, GZ, şi colab. (2006). Asocieri între polimorfismele genei CYP11B2 şi răspunsul la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Clin Pharmacol Ther, 79, 581-589.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesche, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administrației Veteranilor (V-HeFT). N Engl J Med, 314, 1547-1552.

Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G., et al. (1999), pentru Vasodilatator-Heart Failure Trial Study Group. Diferențele rasiale în răspunsul la terapia pentru insuficiență cardiacă: analiza studiilor Vasodilatator-Heart Failure Trials. J Card Fail, 5, 178-187.

Cohn, JN, Johnson, G., Ziesche, S., și colab. (1991). O comparație a enalaprilului cu hidralazin-izosorbid dinitrat în tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice. N Engl J Med, 325, 303-310.

Cooper, RS, Kaufman, JS și Ward, R. (2003). Rasa și genomica. N Engl J Med, 348, 1166-1175.

Hare, JM (2004). Echilibrul nitroso-redox în sistemul cardiovascular. N Engl J Med, 351, 2112-2114.

Tanus-Santos, JE, Desai, M., & Flockhart, DA (2001). Efectele etnicității asupra distribuției variantelor de oxid nitric endotelial relevante clinic. Pharmacogenetics, 11, 719-725.

Marroni, AS, Metzger, IF, Souza-Costa, DC, et al. (2005). Diferență interetnică consecventă în distribuția polimorfismelor genetice endoteliale de oxid nitric sintazei relevante clinic. Oxid nitric, 12, 177-182.

Jâchymovâ, M., Horky, K., Bultas, J., et al. (2001). Asocierea polimorfismului Glu298Asp în gena endotelială a oxidului nitric sintazei cu hipertensiunea esențială rezistentă la terapia convențională. Biochem Biophys Res Commun, 284, 426-430.

Hingorani, AD, Liang, CF, Fatibene, J., et al. (1999). O variantă comună a sintetazei endoteliale de oxid nitric (Glu298-Asp) este un factor de risc major pentru boala coronariană în Marea Britanie. Tiraj, 100, 1515-1520.

McNamara, DM, Holubkov, R., Postava, L., et al. (2003). Varianta Asp298 a oxidului nitric sintaza endotelial: efect asupra supraviețuirii la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 107, 1598-1602.

McNamara, DM, Tam, SW, Sabolinski, ML și colab. (2009). Polimorfismele endoteliale de oxid nitric sintază (NOS3) la afro-americanii cu insuficiență cardiacă: rezultate din studiul A-HeFT. J Card Fail, 15, 191-198.

Siffert, W., Rosskopf, D., Siffert, G., și colab. (1998). Asocierea unei variante de subunitate a proteinei G umane cu hipertensiunea arterială. Nat Genet, 18, 45-48.

Sagnella, GA (2001). De ce activitatea reninei plasmatice este mai scăzută la populațiile de origine africană? J Hum Hypertens, 15, 17-25.

Altshuler, D., Brooks, LD, Chakravarti, A., et al. (2005). O hartă haplotip a genomului uman. Nature, 437, 1299-1320.

Rampersaud, E., Damcott, CM, Fu, M., et al. (2007). Identificarea de noi gene candidate pentru diabetul de tip 2 dintr-o scanare de asociere la nivelul întregului genom în Old Order Amish: dovezi pentru replicarea din trăsăturile cantitative legate de diabet și de la populații independente. Diabet, 56, 3053-3062.

Kathiresan, S., Manning, AK, Demissie, S., et al. (2007). Un studiu de asociere la nivelul întregului genom pentru fenotipurile lipidelor din sânge în cadrul studiului Framingham Heart Study. BMC Med Genet, 8 (Suppl. 1), S17.

O'Donnell, CJ, Cupples, LA, D'Agostino, RB, et al. (2007). Studiu de asociere la nivelul genomului pentru ateroscleroza subclinica în teritoriile arteriale majore în Studiul Framingham Heart Study al NHLBI. BMC Med Genet, 8 (Suppl. 1), S4.

CAPITOLUL 43

Peste 1 milion de spitalizări anual sunt atribuite direct insuficienței cardiace, iar în aproximativ 2 milioane, diagnosticul de insuficiență cardiacă complică alte diagnostice de admitere, cum ar fi boala pulmonară sau renală. fracția de ejecție (FEVS) este de 40% până la 55% și cele în care FEVS depășește 55%3 (Tabelul 43-1). Spre deosebire de populațiile de studiu, pacientul mediu din comunitate care este internat are 75 de ani, cu afecțiuni comorbide substanțiale.

Cea mai frecventă cauză de spitalizare pentru insuficiență cardiacă este exacerbarea insuficienței cardiace cronice, care reprezintă aproximativ 75% din internările pentru insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție scăzută și aproximativ 66% dintre cele pentru insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție „conservată”. Insuficiența cardiacă acută rezultă ocazional din miocardita fulminanta (vezi capitolul 31), care necesită instituirea rapidă a terapiilor salvatoare pentru șocul cardiogen; aceste terapii pot include suport mecanic, cu potențial bun de recuperare finală.5 Acest capitol se concentrează pe managementul celei mai frecvente situații, decompensarea subacută la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cunoscută.4,6 Informațiile despre fiziopatologia și tratamentul insuficienței cardiace decompensate cu fracție de ejecție conservată sunt mai rare decât informațiile despre insuficiența cardiacă decompensată, dar toate aceste considerații se aplică insuficienței cardiace decompensate, dar toate aceste considerente se aplică insuficienței cardiace decompensate, dar toate acestea sunt valabile pentru insuficiența cardiacă decompensată. limitat la insuficienta cardiaca cu fractiune de ejectie scazuta.

EVALUARE CLINICĂ INIȚIALĂ

Pentru pacienții spitalizați cu decompensare și antecedente de insuficiență cardiacă cronică, evaluarea inițială ar trebui să identifice factorii contributivi care necesită evaluare și să se concentreze pe starea fluidelor și perfuzie, care vor ghida terapia inițială.6 Deoarece adaptările circulatorii cronice pot masca decompensarea, prima prioritate ar trebui să fie evaluarea nivelului de compromis hemodinamic; în triajul inițial în instituțiile de îngrijire

de urgență, severitatea și urgența pot fi subestimate.7 Spitalizarea ar trebui să declanșeze revizuirea atât a cauzelor, cât și a potențialilor factori de exacerbare. Pentru pacienții cu boală coronariană cunoscută, ischemia cu debut nou ar trebui să fie întotdeauna luată în considerare (vezi capitolul 23). Alți factori de exacerbare obișnuiți sunt tahiaritmiile, bolile tiroidiene, anemia, infecțiile, boala pulmonară cronică și, uneori, emboliile pulmonare8 (Figura 43-2). Conformitatea poate fi subminată de o structură de sprijin inadecvată, de o slabă înțelegere a pacientului din cauza lipsei de educație despre insuficiența cardiacă sau de competențe limitate de alfabetizare și calcul.

**FIGURA 43-1 Estimarea proporțiilor tipice de pacienți care reprezintă spitalizările pentru insuficiență cardiacă (IC) în comunitate. Aproximativ jumătate din astfel de spitalizări sunt pentru insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) care depășește 40%. Pacienții cu edem pulmonar acut au frecvent hipertensiune arterială necontrolată (HTN). Doar o mică parte din pacienți prezintă șoc cardiogen. Hipoperfuzia clinică la internarea în spital poate fi prezentă la până la 25% dintre pacienții cu fracție de ejecție scăzută din centrele terțiare mari, dar această proporție este mult mai mică în spitalele comunitare. SBP, tensiune arterială sistolica. Date din registre mari (Acute Decompensated Heart Failure Registry [ADHERE]1-3).**

**FIGURA 43-2 Grafic cu bare care prezintă factorii identificați ca conducând la spitalizare la pacienții cu diagnostic de insuficiență cardiacă cunoscut anterior. Sunt reprezentate datele raportate la 48.612 pacienți din baza de date OPTIMIZE-HF.8 Doi sau mai mulți factori au fost identificați la 19% dintre pacienți. SCA, sindrom coronarian acut; Isch, ischemie; Nonadh, neaderență; Tahie, tahicardie; Uncont HTN, hipertensiune arterială necontrolată.**

CH 43

**o**

**> nc**

o

□

„n>

□

ca

p

o □_

TWO_MINUTE_ASSESSMENTOF_HEMODYNAMIC_PROFILE

Aglomerație în repaus?

**TABELUL 43—1 Spitalizări tipice comunitare pentru insuficiență cardiacă, conform FEVS**

**FEVS 0,40**

eficiență

</)

G3

</)

Q.

£

NU

DA

Dovezi pentru congestie

Ortopnee

Presiune venoasă jugulară crescută

Rales (rar)

hepatomegalie

Ascita

Edem (mai frecvent la pacientii mai in varsta)

val pătrat Valsalva

Date din publicațiile care descriu Acute Decompensated Heart Failure National

Baza de date Registry (ADHERE).2,3

BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng.

cu dispozitivele portabile poate oferi cea mai rapidă evaluare a statusului volumului în absența unui examen fizic calificat.15 În absența edemului pulmonar evident, desaturarea

arterială este rară în exacerbarea insuficienţei cardiace cronice, iar la radiografiile toracice, modificările acute adesea nu pot fi distinse de constatările cronice.

Se ştie acum că la majoritatea pacienţilor internaţi cu insuficienţă cardiacă, atât presiunile de umplere pe partea dreaptă, cât şi pe partea stângă au crescut treptat timp de 2 săptămâni sau mai mult înainte de recunoaşterea simptomelor care au condus la un eveniment de insuficienţă cardiacă, indiferent dacă fracţia de ejecţie este scăzută sau păstrată.16 Aceste creşteri graduale nu sunt adesea reflectate.

Dovezi pentru perfuzie scăzută

Presiune îngustă a pulsului auscultat

Extremităţi reci

Poate fi somnoros, obtusit Suspect de hipotensiune arterială IECA/ARB Oligurie progresivă

**FIGURA 43-3 Profilele hemodinamice ale pacienţilor internaţi pentru insuficienţă cardiacă. Majoritatea pacienţilor pot fi clasificaţi ca având unul dintre aceste patru profiluri într-o evaluare de 2 minute la pat, deşi în practică unii pacienţi se pot califica atât pentru profilul B, cât şi pentru profilul C. Această clasificare ajută la ghidarea luării în considerare a terapiei iniţiale şi a prognosticului.9 Criteriile clinice pentru congestie (coloane) se referă la uscăciune sau umezeală; dovezile clinice pentru perfuzie (rânduri) se referă la răceală sau căldură. Pentru categoria „rece şi uscată", eticheta „L" este folosită în loc de „D" pentru a evita implicarea că insuficienţa cardiacă progresează invariabil. Mulţi pacienţi nu dezvoltă niciodată un profil „L", care poate reprezenta „lumină pentru insuficienţă cardiacă", deoarece este fără congestie. IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină.**

în modificări ale greutăţii, care include atât greutatea umedă, cât şi cea uscată şi este influenţată de echilibrul aportului caloric şi al cheltuielilor. Cu toate acestea, o exacerbare acută a hipertensiunii arteriale severe, în special în populaţiile cu prevalenţă ridicată a bolii cardiace hipertensive, poate provoca edem pulmonar cu adevărat acut fără dovezi de volum corporal total crescut (vezi Figura 43-1).

CH 43

PCW, presiune capilară pulmonară. Modificat din Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, et al. Valoarea evaluării clinicienilor a hemodinamicii în insuficienţa cardiacă avansată. Procesul ESCAPE. Circ Heart Fail 2008;1:170-177; şi Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, şi colab. Relaţia dintre presiunile de umplere din dreapta şi din stânga la 1000 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă avansată. J Heart Lung Transplant 1999;18:1126-1132.

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie scăzută pot decompensa şi cu profilul C „rece şi umed", dar rareori cu profilul L „rece şi uscat" (vezi Figura 43-3). Debitul cardiac, deşi frecvent redus de la normal, adesea nu este redus la niveluri critice şi rareori este direct responsabil pentru simptomele de repaus care duc la internare, cu excepţia cazurilor neobişnuite de şoc cardiogen în spirală adevărat. Reducerea semnificativă a debitului cardiac, pe de altă parte, poate fi omisă la un pacient cu debit cardiac scăzut cronic, care pare orientat. Estimarea perfuziei dă rezultate mai puţin fiabile decât evaluarea presiunii de umplere, chiar şi de către un examinator calificat.10 Temperatura extremităţilor, examinarea pulsului şi auscultarea pentru a determina presiunea netă a pulsului trebuie evaluate în situaţia critică.7-10 Este deosebit de important să auscultaţi tensiunea arterială atunci când fibrilaţia atrială este crescută sau generează o citire greşită a atrială prematură sau automată. măsurare. Menţiunea fluctuantă, adesea atribuită depresiei sau privării de somn, poate fi un semn cheie al debitului cardiac scăzut.

Compromisul sever al debitului cardiac în repaus şi al perfuziei nu apar de obicei în insuficienţa cardiacă cu fracţia de ejecţie cu adevărat păstrată, în care decompensarea este de obicei caracteristică profilului B. Totuşi, hipoperfuzia este prezentă ocazional la pacienţii cu boală restrictivă, infiltrativă sau hipertrofică severă cu o cavitate ventriculară stângă foarte mică sau insuficienţă mitrală severă.

PRINCIPII ALE TERAPIEI GHIDATE DE PROFILE

Pentru majoritatea pacienţilor internaţi cu insuficienţă cardiacă, simptomele şi constatările examinării fizice oferă suficiente informaţii pentru a determina profilurile pacienţilor pentru terapia iniţială.9-10 Pentru pacienţii care par a fi profil A (calzi şi uscaţi), fără dovezi clinice de presiune de umplere crescută sau hipoperfuzie la examenul clinic, diagnosticul de insuficienţă cardiacă poate să nu explice în mod adecvat simptomele prezente, care ar putea fi cauzate de o boală pulmonară sau de alte afecţiuni transpatice, cum ar fi boala pulmonară sau transpatică. ischemie sau aritmii. Acum este bine recunoscut faptul că cel puţin jumătate

din spitalizările pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică sunt pentru alte diagnostice decât insuficienţa cardiacă decompensată.17

Concentraţi-vă pe congestie şi presiunile de umplere

Pentru pacienţii care au profiluri hemodinamice anormale de repaus, terapia este direcţionată spre ameliorarea congestiei. Deşi insuficienţa cardiacă a fost odată considerată în primul rând o afecţiune a debitului cardiac scăzut, terapiile concepute pentru a stimula contractilitatea şi debitul cardiac au fost până în prezent dăunătoare, ducând la creşterea aritmiilor şi a ischemiei şi la o aparentă accelerare a bolii progresive, adesea în comparaţie cu „biciuirea unui cal obosit". Accentul pentru ambele profiluri de congestie B şi C se pune pe reducerea presiunilor de umplere crescute responsabile pentru majoritatea simptomelor care au dus la spitalizare.18 Mulţi pacienţi au volumul vascular cerebral şi debitul cardiac normal, în ciuda fracţiunii de ejecţie scăzute. Deşi debitul cardiac se îmbunătăţeşte frecvent cu condiţii de încărcare mai bune, creşterea debitului cardiac nu este o ţintă principală a terapiei acute decât dacă perfuzia de organ este compromisă critic sau când hipoperfuzia sistemică sau renală limitează reducerea directă a presiunii de umplere.

Care este nivelul optim al presiunilor de umplere?

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cauzată de cardiomiopatie cronică dilatată, presiunile de umplere pot fi adesea scăzute la niveluri de 15 până la 16 mm Hg, în ciuda nivelurilor iniţiale de peste 30 mm Hg la internare. inimile dilatate operează cu mult dincolo de nivelul de umplere la care volumul cursei depinde de creşterea presiunii de umplere. De fapt, pe măsură ce presiunile mari de umplere sunt reduse, debitul cardiac creşte de obicei (Figura 43-4).19,24 Această îmbunătăţire a debitului cardiac ar putea reflecta mai mulţi factori, inclusiv o creştere reală a contractilităţii din scăderea consumului de oxigen miocardic şi un gradient îmbunătăţit pentru perfuzia miocardică, o îmbunătăţire a ejecţiei legată de scăderea rezistenţei vasculare sistemice la suplimentul de regurgitare mitrală a volumului de regurgitare înainte. Deşi toate acestea pot contribui, cea mai uşor de măsurat modificarea este aceea a scăderii insuficienţei mitrale cauzată de o reducere a orificiului efectiv de insuficienţă mitrală, care, la rândul său, rezultă din mici reduceri ale distensiei ventriculare stângi.20,21,25,26 Atât studiul de referinţă original al nitroprusi- de27, cât şi studii mai recente cu modificarea rolului regurgitantului central6 adaptat la terapia centrală2 au confirmat. Fracţia de regurgitare mitrală în timpul terapiei poate scădea de la 0,50 la mai puţin de 0,20,20. Aceasta pare să explice practic toată îmbunătăţirea debitului cardiac măsurat (Figura 43-5). Consideraţii similare afectează probabil regurgitarea tricuspidiană şi volumul vascular cerebral al ventriculului drept.

Reducerea presiunilor capilare pulmonare a fost observată de mult timp, şi mai recent demonstrată, pentru a reduce simptomele de congestie care duc la majoritatea spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă. Îmbunătăţirea simptomatică imediată apare adesea atunci când presiunile de umplere sunt încă sever crescute. Cu toate acestea, terapia nu trebuie să se oprească cu o uşurare iniţială. Mulţi pacienţi percep ameliorarea celor mai opresive simptome şi nu apreciază că simptomele pot fi îmbunătăţite în continuare. Pe lângă

cauzarea simptomelor de insuficienţă cardiacă, presiunile de umplere crescute sunt asociate cu o mai mare activare a reninei-angiotensinei şi a sistemului nervos simpatic.

28-29 Chiar şi în absenţa simptomelor, presiunile de umplere crescute sunt determinanţi importanţi ai insuficienţei valvulare, modelelor anormale de umplere ventriculară, hipertensiunii pulmonare şi disfuncţiei ventriculare drepte, toate acestea conducând la rezultate mai proaste. Indiferent dacă presiunile de umplere aproape normale sunt măsurate direct (evaluate din absenţa semnelor şi simptomelor de congestie) sau reflectate prin evaluarea ecocardiografică, capacitatea de a le realiza şi de a le menţine în timp30-34 creşte probabilitatea de supravieţuire şi scade probabilitatea de reinterne. Nu se ştie în ce măsură rezultatele actuale ar putea fi îmbunătăţite printr-o reducere mai intensă şi prevenirea congestiei recurente.

Datele actuale nu permit definirea ţintei de presiune de umplere pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie conservată. Ca şi pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie scăzută, pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie conservată reţin lichidul la un nivel substanţial mai mare decât optim, deşi este agravat mai frecvent de insuficienţa renală intrinsecă. pentru pacienţii cu fracţie de ejecţie scăzută.

În majoritatea spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă, afecţiunile pacienţilor sunt desemnate ca profil B („cald şi umed")1,18, pentru care obiectivul iniţial, dincolo de doar ameliorarea simptomelor, este pur şi simplu reducerea presiunilor de umplere estimate („ajunge la uscat") (Tabelul 43-3). Presiuni de umplere crescute pot rezulta din volumul intravascular crescut, vasoconstricţie sistemică (venoasă sau arterială sau ambele) şi combinaţie. Majoritatea pacienţilor care prezintă profil B au cel puţin o componentă a supraîncărcării totale cu lichide corporale care necesită eliminarea lichidelor, de obicei prin diuretice. Pentru profilul B în care domină vasoconstricţia, ca şi în situaţiile de hipertensiune arterială severă cu edem pulmonar incipient, vasodilatatoarele reprezintă prima linie de terapie (vezi secţiunea „Agenţi specifici utilizaţi în timpul spitalizării"), deşi adăugarea unui bolus moderat de diuretice intravenoase poate accelera ameliorarea iniţială. Măştile cu presiune pozitivă pot ajuta, de asemenea, să prevină necesitatea intubării urgente la pacienţii cu tahipnee şi hipoxie marcate. Cu toate acestea, cele mai multe cazuri de insuficienţă cardiacă decompensată pot fi gestionate printr-o abordare treptată.

Pentru majoritatea pacienţilor de profil B, terapia diuretică este principala intervenţie care duce la stabilizarea în situaţia acută. Furosemida, administrată fie în bolus, fie prin perfuzie continuă,35,36 este în general eficientă în realizarea diurezei, uneori cu adăugarea de metolazonă orală sau tiazide intravenoase,37 aşa cum este descris în capitolul 44.

Niciun rol definit pentru agenţii adjuvanti

Nu s-a demonstrat că utilizarea terapiilor adjuvante dincolo de diuretice îmbunătăţeşte rezultatele la populaţiile spitalizate cu insuficienţă cardiacă, dominate de pacienţii de profil B. Experienţele multiple necontrolate confirmă rezultatele mai proaste timpurii şi tardive

ale pacienţilor care au primit perfuzii inotrope intravenoase aprobate pentru a facilita diureza.38 Studiul randomizat cu milrinonă39 a evidenţiat aritmii crescute şi tendinţe spre mai multe evenimente ischemice în spital şi mai multe evenimente adverse în cele 60 de zile după externare; acest ultim efect a fost mai evident la pacienţii cu boală coronariană subiacentă. Agenţii mai noi de sensibilizare la calciu, cum ar fi levosimendan, nu au produs niciun beneficiu semnificativ clinic nici în simptome, nici în rezultat.40 Perfuziile inotrope pot creşte nivelurile scăzute de scurgere de troponine în timpul spitalizării pentru insuficienţă cardiacă, în special la pacienţii cu boală coronariană subiacentă.41

Perfuziile cu nitroglicerină şi nesiritidă pot accelera ameliorarea simptomatică precoce, dar nu s-a dovedit că afectează rezultatele generale fie pozitiv, fie negativ în timpul spitalizării sau după externare.42 Ambele pot provoca hipotensiune arterială, în special atunci când sunt utilizate la pacienţii la care starea volumului circulant a fost supraestimată. Dozele actuale recomandate de nesiritide au fost ocazional implicate în agravarea funcţiei renale, în special în asociere cu hipotensiunea arterială.43 Odată cu recunoaşterea din ce în ce mai mare a multiplelor forme circulante ale fragmentelor de peptide natriuretice active şi inactive, poate fi încă identificată o formă reproiectată care ar avea utilitate clinică pentru îmbunătăţirea răspunsurilor cardiorenale.44

Antagoniştii endotelinei nu au îmbunătăţit ameliorarea simptomelor sau rezultatele după externare.45 Terapia cu antagonişti ai vasopresinei este eficientă în creşterea nivelului seric de sodiu în cazul hiponatremiei, de obicei cu o anumită intensificare a diurezei. Ameliorarea dispneei este accelerată.46 Cu toate acestea, beneficiile iniţiale pentru echilibrul lichidelor nu sunt susţinute în timpul urmăririi pe termen lung, în parte din cauza creşterii setei şi a consumului de apă.

Nerăspunzători

La unii pacienţi care par să aibă congestie necomplicată, terapia adecvată nu ameliorează semnele şi simptomele congestiei aşa cum era anticipat (Figura 43-6). Nerespectarea

**TABELUL 43—3 Obiective hemodinamice pentru terapia insuficienţei cardiace avansate**

| **Evaluat clinic** | **Măsurat direct** |
|---|---|
| Presiunea venoasă jugulară <8 cm | |
| Absenta ortopneei | Pana capilara pulmonara |
| | presiune <15 mm Hg |
| Fara hepatomegalie sau ascita | |
| Fara edem periferic | Presiunea atriala dreapta <8 mm Hg |

Valsalva pătrat absent

Tensiune arterială sistolică >80 mm Hg Rezistenţă vasculară sistemică

(dimensiune medie), 1000-1200 dine/sec/cm-5 (mai mare pentru pacientul mic, mai mic pentru pacientul obez)

Extremităţi calde

SBP-DBP > 25% peste normal

SBP (presiune proporţională a pulsului)

terapie şi pentru a minimiza dezvoltarea dependenţei de inotropi. Înţărcarea de la perfuzie este adesea însoţită de înrăutăţirea atât a stării fluidelor, cât şi a funcţiei renale. Studiile potenţial definitive nu au arătat încă niciun agent, inclusiv antagoniştii adenozinei, care să îmbunătăţească rezultatele în această afecţiune.

„Călduţ"

Evaluarea clinică pentru hipoperfuzie este mai puţin fiabilă decât cea pentru congestie.10 Pacienţii cu debit cardiac scăzut nerecunoscut sau la limită pot să nu aibă perfuzie adecvată pentru a susţine tensiunea arterială şi funcţia renală; această situaţie este uneori denumită un profil intermediar „umed şi călduţ", care poate duce la tratamentul profilului C fie cu terapie inotropă, fie cu vasodilatatoare, în funcţie de rezistenţa vasculară sistemică.

Nepotrivirea presiunii de umplere dreapta-stânga

Unii pacienţi nu răspund aşa cum era de aşteptat la terapia ghidată de estimarea clinică; pot avea un model atipic de creştere a presiunii de umplere. Simptome persistente, sindrom cardiorenal aparent sau hipoperfuzie pot apărea în timpul tratamentului care se bazează pe presiunile venoase jugulare care nu reflectă în mod adecvat presiunile de umplere pe partea stângă. La majoritatea pacienţilor, presiunea atrială dreaptă este mai mare sau mai mică de 10 mm Hg când presiunea capilară pulmonară este mai mare sau mai mică de 22 mm Hg. Totuşi, o nepotrivire dreapta-stânga apare la aproximativ 20% până la 25% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă cauzată de cardiomiopatie cronică dilatativă şi poate duce la supradiureză sau subdiureză.51 Presiuni mai mari pe partea dreaptă pot apărea la pacienţii cu cor pulmonar cronic, cu hipertensiune pulmonară intrinsecă sau după leziune directă a ventriculului drept; presiuni mai mari pe partea stângă pot apărea la pacienţii cu hipertrofie ventriculară stângă de lungă durată, boală de valvă aortică sau ischemie frecventă. Cu toate acestea, nepotrivirea dreapta-stânga este

Rezistenţă vasculară sistemică foarte mare sau foarte scăzută

Diureza poate duce la disfuncţie renală fără ameliorarea simptomelor atunci când presiunile de umplere crescute rezultă din rezistenţa vasculară sistemică foarte mare (peste 2000 din/sec/cm-5). Acest lucru este uşor de recunoscut şi tratat atunci când tensiunea arterială

este ridicată la pacienţii cu profil B (vezi Figura 43-6). La alţi pacienţi, poate fi suspectată pe baza unei presiuni de puls foarte înguste. Cu toate acestea, atunci când atât tensiunea arterială, cât şi debitul cardiac sunt scăzute, vasoconstricţia severă este dificil de confirmat sau tratat fără monitorizare hemodinamică directă.

Unii pacienţi au hipotensiune arterială persistentă cu orice intervenţie diuretică sau vasodilatatoare, în ciuda debitului cardiac aparent adecvat, după cum se apreciază după presiunea rezonabilă a pulsului şi extremităţile calde. Astfel de pacienţi au ocazional o vasodilataţie intrinsecă marcată, fără legătură cu farmacoterapie. Rezistenţa lor vasculară sistemică poate fi prea scăzută pentru a sprijini perfuzia dacă pacienţilor li se administrează antagonişti neurohormonali sau alte vasodilatatoare. Acest lucru poate apărea cu boala hepatică intrinsecă, în care au fost implicate substanţe vasodilatatoare circulante. Boala hepatică cronică cu vasodilataţie trebuie suspectată la pacienţii la care gradul de ascită este disproporţionat faţă de celelalte dovezi de insuficienţă cardiacă. Pacienţii în special expuşi riscului pot fi cei cu ciroză de lungă durată cauzată de alcool sau de alte toxine sau, în cazuri rare, ciroză cardiacă după mulţi ani de insuficienţă cardiacă pe partea dreaptă din cauza unei boli valvulare, boli restrictive sau boli cardiace congenitale.

Profil C: Umed şi Rece

Mai puţin de 3% dintre pacienţi prezintă şoc cardiogen adevărat, în care perfuzia sistemică este inadecvată pentru a satisface cererea de oxigen în repaus, funcţia organelor este periclitată şi se acumulează lactat1-4 (vezi Figura 43-1). Aceşti pacienţi necesită intervenţie rapidă şi decizii, aşa cum este descris în secţiunea „Escalarea sprijinului”.

Majoritatea pacienţilor cu profil C cu hipoperfuzie şi congestie recunoscute nu sunt în extremis, dar, în general, trebuie să optimizeze perfuzia înainte de a putea trata congestia.18 După cum sa discutat pentru profilul B, reducerea presiunii de umplere singură poate duce la îmbunătăţirea debitului cardiac.19 Cu toate acestea, uneori nu este posibil să iniţiezi diureza atunci când perfuzia iniţială este sever afectată.

Alegerea agenţilor vasoactivi: vasodilatator sau inotrop?

Alegerea iniţială a agenţilor adjuvanti pentru hipoperfuzie depinde de evaluarea rezistenţei vasculare sistemice. Când rezistenţa vasculară sistemică este foarte mare, vasodilatatoarele intravenoase pot creşte simultan debitul cardiac şi pot scădea presiunile de umplere52 (Tabelul 43-4). Dacă este eficientă, această strategie este clar de preferat, deşi debitul cardiac poate fi crescut mai direct de agenţi inotropi cu unele efecte vasodilatatoare, cum ar fi dobutamina şi milrinona. Percepţia că agenţii inotropi sunt uşor de utilizat fără a fi nevoie de o monitorizare atentă şi titrare a condus la o utilizare exuberantă fără o justificare bună. Aceşti agenţi cresc frecvenţa evenimentelor clinice ischemice, dar mai frecvent pot exacerba leziunile miocardice subclinice, aşa cum se reflectă în eliberarea de troponine la nivel scăzut, care poate agrava rezultatele pe termen lung după externare.39,41.

Dozele de terapie inotropă trebuie să fie cât mai mici posibil pentru a minimiza efectul dăunător al încărcării crescute cu calciu şi al cerinţelor crescute de energie miocardică şi

pentru a minimiza riscul de fibrilaţie atrială şi tahiaritmii ventriculare. Terapia trebuie continuată până la atingerea obiectivelor dorite de stabilizare iniţială şi reducerea volumului

Toate schimbările semnificative în ambele epoci. ESCAPE, Studiu de evaluare a insuficienţei cardiace congestive şi eficacităţii cateterizării arterei pulmonare; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng.

sunt realizate, dar înţărcarea ar trebui să înceapă rapid după aceea. Consideraţiile referitoare la înţărcarea agenţilor inotropi sunt discutate în secţiunea „Agenţi specifici utilizaţi în timpul spitalizării".

Profil L: uscat şi rece

Pacienţii se prezintă rar la spitalizare cu adevărat profil L (rece şi uscat)9; prin urmare, un pacient cu profil aparent L ar trebui evaluat cu atenţie pentru creşterea ocultă a presiunilor de umplere care indică profilul C. În cazul neobişnuit în care au fost documentate presiuni de umplere scăzute (presiune capilară pulmonară în pană <12 mm Hg sau presiune atrială dreaptă <5 mm Hg), poate fi luată în considerare o încercare prudentă de completare cu lichide; înlocuirea orală a diureticelor este mai bine tolerată decât suplimentarea cu lichid intravenos, care tinde să se scurgă în plămâni. Cu excepţia cazului în care hipotensiunea posturală este prezentă, această abordare nu îmbunătăţeşte adesea starea clinică şi poate duce la simptome congestive. Pacienţii cu presiuni ale capilarelor pulmonare de aproximativ 16 mm Hg cu presiuni normale în atriul drept, în general, arată surprinzător de confortabil în repaus, chiar dacă debitul cardiac este scăzut. Obiectivele terapiei ulterioare depind de situaţia clinică, dar opţiunile sunt limitate. Terapia inotropă intravenoasă oferă doar o îmbunătăţire temporară şi poate fi urmată de o deteriorare clinică. Vasodilataţia ulterioară poate creşte debitul cardiac în repaus, dar provoacă frecvent hipotensiune arterială simptomatică, în special în picioare. Iniţierea cu prudenţă a terapiei cu agenţi de blocare ^ poate duce la îmbunătăţirea ulterioară a funcţiei sistolice şi a debitului cardiac, în special dacă frecvenţa cardiacă în repaus este ridicată. Titrarea agenţilor de blocare ^ ar trebui să se desfăşoare lent, majoritatea etapelor de titrare având loc după descărcare şi cu reevaluări frecvente.

Utilizarea monitorizării hemodinamice directe

**Şocul cardiogen. La pacienţii care au iniţial hipotensiune arterială simptomatică severă sau deteriorare rapidă, monitorizarea hemodinamică este efectuată de urgenţă pentru a stabili diagnosticul de şoc cardiogen, a ghida titrarea agenţilor presori cu doze mari şi pentru a evalua intervenţia chirurgicală de urgenţă.**

**640 Descrierea acestor pacienţi, dacă ar fi evaluaţi pentru suport circulator mecanic urgent, ar fi ca pentru Interagency for I Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) profilul 1 (deteriorare bruscă în ciuda terapiei cu escaladare rapidă.**

**„crash and burn") sau profilul 2 (eşec la inotropi).53 După cum sa discutat anterior, proporţia de pacienţi cu insuficienţă cardiacă internată foarte mică (fig. 43-1).**

**Definirea statusului hemodinamic iniţial. Monitorizarea hemodinamică directă cu un cateter de arteră pulmonară este uneori folosită pentru a ghida diagnosticul şi gestionarea insuficienţei cardiace în timpul spitalizării (Caseta 43-1; vezi Tabelul 43-4). Pentru majoritatea pacienţilor, evaluarea clinică calificată ar trebui să fie adecvată pentru plasarea într-unul dintre cele patru profiluri de bază pentru iniţierea terapiei. În Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE), estimarea clinică a fost comparată definitiv cu măsurători hemodinamice directe33; corelaţia a fost puternică pentru presiunile de umplere şi doar modestă pentru debitul cardiac.10 La pacienţii la care evaluarea dă rezultate limitate sau ambigue, măsurătorile hemodinamice pot ajuta la creşterea certitudinii cu privire la sau chiar la definirea primelor ţinte adecvate ale presiunilor de umplere şi perfuzie. Strategiile de îngrijire pot fi informate prin măsurarea hemodinamică la pacienţii pentru care severitatea simptomelor depăşeşte în mod constant dovezile clinice de anomalii hemodinamice, caz în care măsurătorile hemodinamice ale efortului pot fi de asemenea utile. Măsurarea hemodinamică poate clarifica contribuţia insuficienţei cardiace la decompensare în stabilirea altor diagnostice concomitente, fie cardiace (cum ar fi boala valvulară primară) fie noncardiace (cum ar fi boala pulmonară cronică).**

**Monitorizare hemodinamică în timpul terapiei de personalizare. Una dintre primele utilizări de rutină a cateterismului arterei pulmonare în insuficienţa cardiacă a fost de a determina presiunile pulmonare şi reversibilitatea hipertensiunii pulmonare în timpul evaluării pentru transplantul cardiac la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată şi fracţiune de ejecţie scăzută. Când rezistenţa vasculară pulmonară a fost ridicată la setarea unor presiuni mari de umplere pe partea stângă, cateterele au fost adesea lăsate pe loc pentru a se asigura că rezistenţa vasculară pulmonară a fost suficient îmbunătăţită prin reducerea presiunii de umplere a ventriculului stâng cu diuretice şi vasodilatatoare. Deoarece vasoconstricţia severă a fost prezentă în mod obişnuit înainte ca inhibarea sistemului renină-angiotensină să devină standard, vasodilataţia cu nitroprusiat sau nitroglicerină a fost frecvent necesară în asociere şi ocazional în locul terapiei diuretice. Vasodilatatoarele orale au fost apoi înlocuite pentru a menţine presiunile de umplere mai scăzute şi rezistenţele vasculare pe măsură ce pacienţii au fost înţărcaţi de la vasodilatatoarele intravenoase.52-54-55 După ameliorarea majoră a simptomelor şi rezultatele pe termen mediu au fost observate, această strategie de terapie adaptată pentru a atinge presiuni de umplere aproape normale (vezi tabelul 43-3) a putut fi aplicată la alţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă specializată. cunoştinţele dobândite din fiziologie şi răspunsurile terapeutice în timpul monitorizării hemodinamice au ajutat la rafinarea obiectivelor seriale prin evaluarea clinică (vezi Tabelul 43-4). Terapia ghidată de evaluarea clinică a fost comparată cu terapia ghidată suplimentar cu utilizarea unui cateter de arteră pulmonară în ESCAPE (vezi Tabelul 43-3) la pacienţii cu decompensare a**

**insuficienței cardiace cronice pentru care au existat dovezi clinice privind necesitatea monitorizării invazive a terapiei. Congestia, dovada căreia se baza pe presiunea venoasă jugulară și edem, a fost atenuată în mod similar în ambele grupuri; la pacienții cu cateter de arteră pulmonară, funcția renală a fost mai bună, iar insuficiența mitrală a fost mai mică la momentul externării, poate în legătură cu capacitatea de a evalua mai direct umplerea pe partea stângă.26-50 Îmbunătățirea simptomatică a fost mai bună la 1 lună pentru pacienții care au urmat terapie ghidată cu cateter, dar nu au existat diferențe între pacienți, pe parcursul a 6 luni.**

**CASETA 43-1 Indicații posibile pentru introducerea cateterului de arteră pulmonară în timpul spitalizării pentru insuficiență cardiacă**

**Compromis circulator care pune viața în pericol**

**Incertitudine privind profilul hemodinamic inițial**

Severitatea simptomelor disproporționată față de examenul clinic, poate necesita evaluarea în timpul efortului

Ambiguitate în ceea ce privește evaluarea clinică

**Managementul insuficienței cardiace decompensate cu contribuție neclară din altă afecțiune**

Cardiac

Ischemie activă

Boala valvulară primară

Noncardiace

Boală pulmonară severă

Insuficiență renală

Insuficiență hepatică

Sepsis sau sindrom inflamator sistemic Insuficiență respiratorie postoperatorie sau hipotensiune arterială refractară

**Eșecul de a răspunde conform așteptărilor la terapia medicală ghidată de evaluarea empirică**

**Incertitudine privind hemodinamica după terapie**

Nepotrivire dreapta-stânga suspectată

Hipertensiune pulmonară intrinsecă posibilă

Posibilă rezistenţă vasculară sistemică neobişnuit de mare sau scăzută

Simptome refractare sau recurente de origine neclară Sindrom cardiorenal (măsurarea hemodinamică nu dezvăluie adesea)

**Nevoia de documentaţie hemodinamică detaliată**

Evaluare pentru transplant cardiac sau dispozitiv de asistenţă ventriculară

Neînţărcarea de la fuziunile inotrope intravenoase

retenţia de lichide a recidivat în ambele.33 Cateterizarea arterei pulmonare în aceste centre cu experienţă nu a fost asociată cu rezultatele adverse sugerate din experienţele anterioare necontrolate de terapie intensivă,57 în care utilizarea cateterelor de arteră pulmonară a fost adesea declanşată de instabilitatea clinică şi uneori a dus la utilizarea mai zelosă a resuscitarii cu lichid şi a perfuziilor inotrope.

**Utilizarea ulterioară a monitorizării hemodinamice invazive. La pacienţii trataţi iniţial prin evaluare clinică, monitorizarea hemodinamică poate fi efectuată dacă pacienţii nu răspund sau se deteriorează în timpul terapiei obişnuite. Acest lucru poate duce la detectarea unuia dintre profilele modificate, cum ar fi nepotrivirea dreapta-stânga sau rezistenţa vasculară sistemică neobişnuită. Monitorizarea hemodinamică este recomandată pentru a ajuta la reevaluarea presiunilor de umplere şi a rezistenţei vasculare sistemice, în timp ce agenţii orali sunt ajustaţi în timpul înţărcării de la perfuziile inotrope la pacienţii care par a fi dependenţi de acestea. Valoarea informaţiei hemodinamice este mai puţin clară la pacienţii care dezvoltă sindromul cardiorenal în timpul diurezei, la care valorile hemodinamice obţinute sunt de obicei cele anticipate din evaluarea clinică.**

Parametrii hemodinamici legaţi de presiunile de umplere sunt parametri prognostici robusti. Presiunea ridicată a capilarului pulmonar, presiunea atrială dreaptă şi presiunile sistolice şi medii în artera pulmonară sunt toate predictive pentru respitalizare şi mortalitate pe un continuum, fără un prag ascuţit şi sunt mai predictive atunci când sunt măsurate după ce terapia a fost optimizată, în timp ce indicii debitului cardiac oferă puţine predicţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată22,33. această populaţie, pentru care există multe prognostice

parametri care pot fi măsuraţi neinvaziv. În prezent, utilizarea cateterismului arterei pulmonare pentru a ghida terapia este considerată o strategie rezonabilă (recomandare de nivel IIa) în centrele cu experienţă atunci când starea hemodinamică este incertă sau când simptomele de repaus sau compromisul circulator persistă în ciuda terapiei empirice, dar nu este recomandată ca practică de rutină.

TEHNICI NEINVAZIVE PENTRU MONITORIZAREA PRESIUNILOR DE UMPLEARE SI A DEBITULUI CARDIAC

Au fost identificaţi numeroşi parametri care sunt în general corelaţi cu un parametru hemodinamic, de obicei cu presiuni de umplere. Utilitatea lor trebuie luată în considerare separat în ceea ce priveşte diagnosticul, ajustarea terapiei şi prognosticul. Unele pot ajuta la susţinerea diagnosticului de insuficienţă cardiacă la un pacient fără insuficienţă cardiacă cunoscută anterior sau la care coexistă mai multe afecţiuni. Testele porţiunilor de peptidă natriuretică de tip B (BNP) au îmbunătăţit constant recunoaşterea insuficienţei cardiace în mai multe studii ale pacienţilor care se prezintă la secţiile de urgenţă cu dispnee.14 Nivelurile BNP scad în general în timpul terapiei eficiente pentru insuficienţa cardiacă, în timp ce creşterea nivelurilor BNP în timp este predictivă pentru un rezultat mai rău. Cu toate acestea, nivelurile de BNP măsurate în prezent nu se schimbă suficient de rapid pentru a ghida terapia în spital.58 Nivelurile de BNP peste 1300 pg/ml la externare sunt foarte predictive pentru rezultate slabe, dar nu au implicaţii specifice pentru terapiile curente, altele decât pentru a sprijini59 luarea în considerare a transplantului sau a suportului circulator mecanic.

Au fost dezvoltate mai multe abordări de măsurare a impedanţei toracice pentru a urmări acumularea de lichid intratoracic, care este corelată în general cu scăderea impedanţei electrice, dar niciuna nu a fost suficient de fiabilă pentru a ghida diagnosticul şi terapia la pacienţi individuali. Estimările ecocardiografice ale creşterii presiunii venoase centrale pot fi utilizate atunci când evaluarea clinică a presiunii venoase jugulare nu este disponibilă15, dar utilitatea clinică a presiunilor de umplere estimate ecocardiografic nu a fost validată pentru evaluarea în serie a pacienţilor spitalizaţi. Perfecţionările ulterioare ale măsurătorilor ecocardiografice portabile vor oferi probabil informaţii potenţial utile, în special atunci când informaţiile seriale sunt disponibile pentru pacienţii individuali.

## AGENŢI SPECIFICI UTILIZAŢI ÎN TIMPUL SPITALIZĂRII

Diureticele, vasodilatatoarele intravenoase şi agenţii inotropi intravenosi sunt medicamentele majore utilizate în timpul managementului acut al insuficienţei cardiace decompensate atunci când terapia orală a fost inadecvată pentru a preveni spitalizarea. Principiile majore ale utilizării diureticelor sunt descrise în capitolul 44.

### Vasodilatatoare intravenoase

După diuretice, vasodilatatoarele intravenoase sunt cele mai utile medicamente pentru tratamentul acut al insuficienţei cardiace (vezi capitolul 44). Acestea reduc imediat presiunea de umplere şi simptomele. Debitul cardiac creşte pe măsură ce apar vasodilataţia şi diureza, în primul rând ca urmare a scăderii insuficienţei mitrale, aşa cum sa discutat anterior. De obicei, acestea nu cresc ritmul cardiac sau exacerba aritmiile decât dacă sunt titrate la niveluri excesive de vasodilataţie şi hipotensiune arterială severă.

### Nitroprusiatul

Nitroprusiatul a fost primul vasodilatator demonstrat că îmbunătăţeşte debitul cardiac în insuficienţa cardiacă.27 Are o eficacitate dramatică în terapia hipertensiunii severe, în care rezistenţa vasculară sistemică este de asemenea sever crescută. Deşi util în crizele

hipertensive, nitroprusiatul, când este titrat cu atenţie în insuficienţa cardiacă, este rareori asociat cu hipotensiune arterială gravă. Utilizarea sa în insuficienţa cardiacă a fost în mod tradiţional monitorizată invaziv prin catetere de arteră pulmonară.61 Monitorizarea neinvazivă a tensiunii arteriale cu o manşetă automată îndepărtează de obicei necesitatea unui cateter arterial permanent. Rapiditatea debutului şi a depăşirii, cu un timp de înjumătăţire de aproximativ 2 minute, facilitează stabilirea precoce a vasodilataţiei optime pentru un pacient individual şi înţărcarea eficientă la un regim vasodilatator oral care este ajustat la efecte hemodinamice echivalente. Nitroprusiatul se iniţiază în general la 10 gg/min şi creşte cu 10 până la 20 gg la fiecare 10 până la 20 de minute, după cum este tolerat, cu obiective hemodinamice de reducere a presiunii capilare pulmonare la 16 mm Hg fără scăderea tensiunii arteriale sistolice sub 80 mm Hg.52-56. Odată ce rezistenţa vasculară sistemică este aproape normală, reducerea ulterioară a presiunilor de umplere este în general realizată în primul rând prin diureză; dimpotrivă, odată ce presiunile de umplere aproape normale au fost stabilite, poate să nu fie necesară o vasodilatare suplimentară. Răspunsul individual variază semnificativ: 50 până la 100 gg/min este eficient la unii pacienţi, în timp ce alţii necesită 300 până la 400 gg/min pentru a obţine o vasodilataţie adecvată. Dozele sunt adesea măsurate în doze absolute mai degrabă decât pe kilogram, dar rareori depăşesc 4 gg/kg (Tabelul 43-5).

Limitarea majoră a nitroprusiatului în această situaţie este efectele secundare ale cianurii, predominant manifestări gastrointestinale şi ale sistemului nervos central, adesea manifestate prin greaţă şi „senzaţie ciudată”. Cianura este cel mai probabil să se acumuleze la pacienţii la care perfuzia hepatică este sever redusă ca urmare a debitului cardiac scăzut şi la care funcţia hepatică este scăzută ca urmare a presiunii crescute pe partea dreaptă sau a bolii hepatice de bază anterioare. Toxicitatea cianurii este cel mai probabil să se dezvolte la pacienţii care primesc mai mult de 250 gg/min timp de mai mult de 48 de ore. Rezultatele cu cianura sunt rareori disponibile la timp pentru a fi utile; toxicitatea suspectată este tratată prin scăderea sau întreruperea perfuziei cu nitroprusiat, iar terapia suplimentară nu este aproape niciodată necesară în acest context. Mai puţin important în timpul administrării pe termen scurt a nitroprusiatului este metabolitul tiocianat, care se poate acumula pe parcursul zilelor în timpul utilizării mai cronice, în special atunci când funcţia renală este afectată. Deşi este cel mai eficient vasodilatator intravenos disponibil, scăderea familiarităţii cu nitroprusiatul a limitat, din păcate, utilizarea acestuia în insuficienţa cardiacă la câteva centre specializate.

Nitroglicerina

Indiferent de calea de administrare, nitroglicerina este unul dintre cei mai siguri şi mai versatili agenţi din terapia acută pentru insuficienţa cardiacă decompensată. Perfuzia de nitroglicerină este utilizată cel mai frecvent pentru tratamentul sindroamelor ischemice acute sau al insuficienţei cardiace în care se suspectează ischemia acută. Cu toate acestea, nitraţii sunt vasodilatatoare arteriale foarte eficienţi în contextul vasoconstricţiei, deşi sunt consideraţi în mod obişnuit ca doar venodilatatoare.62-64 Răspunsurile la doză atât pentru nitroglicerină, cât şi pentru nitroprusiat sunt semnificativ variabile interindividual, dar

scăderea rezistenţei vasculare sistemice necesită doze mai mari de nitroglicerină decât de nitroprusid. Dozarea se începe în general cu 20 gg/min de nitroglicerină, crescută în trepte de 20 gg până la obiectivele hemodinamice descrise anterior. Cel mai frecvent efect secundar al nitraţilor intravenosi sau orali este durerea de cap, care, dacă este uşoară, poate fi tratată cu analgezice şi adesea se rezolvă în timpul terapiei continue.42 Ca şi în cazul tuturor

^ Titrată în mod obişnuit la efect, folosind doze absolute mai degrabă decât pe kg. fAceşti agenţi inotropi provoacă şi vasodilataţie. Agenţii inotropi mai puternici epinefrina şi norepinefrina şi agentul presor vasopresină sunt rareori utilizaţi pentru insuficienţa cardiacă cronică decompensată, dar sunt discutaţi în secţiunea „Agenţi specifici utilizaţi în timpul spitalizării".

agenţi vasodilatatori, tensiunea arterială scade adesea şi poate scădea brusc dacă presiunile iniţiale de umplere au fost de fapt mai scăzute decât crescute. O reacţie rară este un episod prelungit de hipotensiune profundă cu bradicardie, de obicei când presiunile iniţiale de umplere sunt normale sau scăzute.

Nesiritide

Nesiritida este o formă recombinată de BNP, care este o peptidă endogenă secretată în principal de ventriculul stâng ca răspuns la stresul peretelui. La fel ca nitroprusiatul şi nitroglicerina, nesiritida acţionează pentru a creşte guanozin monofosfatul ciclic. Poate fi administrat în bolus înainte de perfuzia cu doză fixă. Nesiritida scade presiunea de umplere şi îmbunătăţeşte simptomele în timpul terapiei pentru insuficienţa cardiacă decompensată.65 Ca şi în cazul nitroglicerinei, tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape în timpul terapiei cu nesiritidă deoarece poate apărea hipotensiunea arterială. Deoarece nesiritida are un timp de înjumătăţire mai mare (18 minute), hipotensiunea poate dura mai mult decât în cazul nitroglicerinei intravenoase, dar este de obicei bine tolerată în decubit dorsal. Bradicardia inadecvată însoţeşte ocazional hipotensiunea arterială. Cefaleea este mai puţin frecventă cu nesiritide decât cu nitroglicerina. Ambii agenţi s-au dovedit a fi eficienţi pentru scăderea presiunii de umplere şi ameliorarea simptomelor în insuficienţa cardiacă.42

Nesiritida nu a fost asociată cu diureză majoră atunci când este utilizată singură în studiile clinice. Se pare că potentează efectul diureticelor concomitente, astfel încât doza totală de diuretic necesară poate fi uşor mai mică; acest efect poate persista după oprirea perfuziei. Controversele cu privire la potenţialele efecte dăunătoare ale nesiritidei au fost extinse.43 Deşi la un moment dat a fost considerat a fi economisitor renal, în regimurile de dozare actuale nu pare să îmbunătăţească funcţia renală mai mult decât alte vasodilatatoare şi poate, de fapt, să agraveze funcţia renală la pacienţii care dezvoltă hipotensiune arterială. Nesiritida este uneori utilizată în mod specific pentru a scădea rezistenţa vasculară pulmonară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, în special după o intervenţie chirurgicală

cardiacă. Un studiu amplu în desfăşurare ar trebui să ajute la definirea rolului său clinic în decompensarea asociată insuficienţei cardiace.

Fentolamina, vasodilatator intravenos, este un blocant a-adrenergic, utilizat în unele investigaţii incipiente ale vasodilatatoarelor54, dar nu mai este disponibil în general pentru perfuzie. Enalaprilatul intravenos este transformat în enalapril, un vasodilatator cu acţiune prelungită care nu este adecvat pentru titrarea intravenoasă, dar este utilizat ocazional la pacienţii postoperatori ca înlocuitor pentru inhibitorul oral obişnuit al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) până când aceştia pot relua administrarea orală. Hidralazina intravenoasă are efecte imprevizibile de răspuns la doză şi poate provoca hipotensiune arterială susţinută, chiar şi după ce dozele anterioare au fost bine tolerate. Doar forma orală este utilizată pentru gestionarea insuficienţei cardiace.

Monitorizarea vasodilatatoarelor intravenoase

Creşterea experienţei cu nitroglicerină şi nesiritide indică faptul că acestea pot fi adesea utilizate pentru a trata exacerbările insuficienţei cardiace fără monitorizare hemodinamică invazivă.42 Tensiunea arterială poate fi, în general, monitorizată printr-o manşetă automată a tensiunii arteriale cu citiri frecvente, astfel încât disconfortul şi riscul implicat de un cateter arterial permanent nu sunt justificate. Episoadele tranzitorii de hipotensiune arterială sunt de obicei destul de bine tolerate atunci când sunt legate de vasodilataţie mai degrabă decât de ischemie sau aritmii. Capacitatea de a utiliza aceşti agenţi fără monitorizare invazivă facilitează utilizarea lor pe unităţile de retragere monitorizate; astfel, resursele unităţii de terapie intensivă nu sunt contestate. Pacienţii cu compromis hemodinamic mai critic necesită o unitate de terapie intensivă, indiferent de alegerea terapiei iniţiale. Capacitatea limitată de monitorizare invazivă nu ar trebui să fie un factor în determinarea dacă sunt utilizate perfuzii vasodilatatoare sau inotrope.

Înţărcarea de la agenţi vasodilatatori intravenosi

Odată ce se consideră că pacienţii au atins starea circulatorie optimă, aceştia sunt înţărcaţi de la agenţii intravenosi pe măsură ce agenţii orali sunt ajustaţi. În unele cazuri, doar starea volumului s-a schimbat. În alte cazuri, vasodilatatoarele orale sunt ajustate pentru a menţine profilurile realizate cu agenţii intravenosi.54-56 Este important să recunoaştem că actualele vasodilatatoare intravenoase provoacă atât dilatare arterială, cât şi venoasă. Pe măsură ce pacienţii sunt înţărcaţi de la aceşti agenţi, presiunile de umplere cresc frecvent din nou pe măsură ce capacitatea venoasă scade, necesitând fie diureză suplimentară, fie înlocuirea eficientă cu venodilatare suficientă cu agenţi orali. Selectarea şi ajustarea terapiei orale este discutată în secţiunea „Proiectarea regimului oral”. Când agenţii intravenosi cu acţiune scurtă sunt monitorizaţi cu ajutorul cateterelor de arteră pulmonară, pacienţii sunt înţărcaţi pe măsură ce dozele orale sunt crescute, pentru a menţine hemodinamica optimă atinsă. Când agenţii orali sunt ajustaţi în funcţie de evaluarea clinică, presiunea venoasă jugulară, tensiunea arterială în decubit dorsal şi tensiunea arterială în poziţie verticală ghidează dozarea (vezi Tabelul 43-2). Momentul creşterii dozei de vasodilatator oral

necesită o monitorizare mai mare în timpul înțărcării de la nesiritidă din cauza timpului său de înjumătățire mai lung.

Agenți inotropi intravenosi

Considerații pentru utilizare și înțărcare

Percepția că agenții inotropi intravenosi sunt ușor de utilizat a dus la inițierea frecventă a acestora în momentul spitalizării pentru insuficiență cardiacă în absența oricăror indicații specifice pentru suport inotrop. Conceptul de spitalizare pentru o „vacanță inotropă" cu infuzii timp de 24 până la 72 de ore a fost odată popular. Cu toate acestea, acești agenți sunt asociați cu mai multe tahiaritmii și evenimente ischemice decât sunt perfuziile placebo sau vasodilatatoare.39 În plus, prezența perfuziilor inotrope poate complica reproiectarea unui regim de diuretic oral și vasodilatator pentru descărcare; eficacitatea diureticelor și tolerabilitatea dozelor de inhibitori ai ECA pot fi

supraestimat atunci când efectul stimulării inotrope persistă. Acest lucru poate prelungi spitalizarea sau poate crește probabilitatea unei reinterne precoce. Prin urmare, utilizarea agenților inotropi actuali ar fi cea mai potrivită atunci când oferă beneficii necesare care nu sunt oferite de terapiile inițiale (vezi și capitolul 44).

Terapia inotropă poate fi considerată ca fiind terapia „până", cu un obiectiv predefinit00: poate fi utilizată până când profilul hemodinamic de bază și cauza hipotensiunii arteriale severe sunt elucidate. Poate fi utilizat până când diureza este eficientă la pacienții cu afecțiuni refractare la terapia diuretică în creștere. Poate fi utilizat până când funcția renală, pulmonară sau hepatică s-a îmbunătățit pentru a stabili eligibilitatea pentru transplantul cardiac sau pentru intervenția chirurgicală. Poate fi utilizat până la recuperarea după o insultă suprapusă, cum ar fi pneumonia, embolul pulmonar, infarctul miocardic sau intervenția chirurgicală. Cea mai mare parte a experienței cu perfuziile prelungite a derivat din pacienții care așteptau până când o inimă adecvată poate fi găsită pentru transplantul cardiac.

Mulți pacienți considerați dependenți de terapia inotropă intravenoasă pot fi totuși stabilizați cu terapie orală adaptată presiunilor de umplere și rezistenței vasculare sistemice.52-07 Acest lucru poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a antagoniștilor p-adrenergici și a inhibitorilor ECA, din cauza efectelor lor inotrope negative la pacienții sever compromis. Utilizarea nitraților și adăugarea de hidralazină pot fi deosebit de eficiente în restabilirea compensării cu vasodilatatoare orale după perfuzia prelungită inotropă.07

Cu toate acestea, există o populație în creștere de pacienți, pentru care ajustările multiple ale terapiei orale au devenit inadecvate pentru a menține lipsa de congestie cu funcție renală adecvată. Mulți dintre acești pacienți sunt cei la care insuficiența ventriculară dreaptă a devenit proeminentă și sindromul cardiorenal este manifest. Perfuziile inotrope

intravenoase continue au fost recunoscute ca îngrijiri paliative până la moarte pentru o populaţie de aceşti pacienţi (vezi capitolul 01). Această terapie a fost asociată cu complicaţii frecvente de la cateterele permanente şi cu sepsis.08 De obicei sunt necesare doze crescătoare, iar speranţa de supravieţuire este mai mică de 50% în următoarele 3 până la 0 luni. În cazuri rare, totuşi, pacienţii au rămas stabili la doze moderate şi au fost ocazional înţărcaţi complet de suportul inotrop mai târziu. Pentru majoritatea pacienţilor, ultimul capitol din viaţa lor cu insuficienţă cardiacă este mai lin şi mai confortabil dacă nu sunt legaţi de o perfuzie continuă acasă.

Agenţi inotropi specifici

**Dobutamina. Agentul inotrop cel mai frecvent utilizat în timpul spitalizării pentru insuficienţă cardiacă este dobutamina, agent care stimulează receptorii p-adrenergici cu efect redus asupra receptorilor a-adrenergici, astfel încât contractilitatea este crescută cu vasodilataţia periferică şi pulmonară. Dobutamina a fost introdusă ca alternativă la dopamină, una care producea mai puţină tahicardie, dar nu afectează receptorii dopaminergici. Studiile timpurii necontrolate au demonstrat debitul cardiac crescut cu presiunile de umplere scăzute. Rezervele miocardice de adenozin trifosfat s-au dovedit a fi îmbunătăţite după o perioadă scurtă de terapie cu dobutamina şi, uneori, beneficiul simptomatic a persistat.09 O mare parte din acest beneficiu a fost atribuită potenţarii diurezei atunci când mai puţine opţiuni erau disponibile pentru îmbunătăţirea terapiei diuretice.**

Frecvenţa cardiacă este crescută constant în timpul tratamentului cu dobutamina, în special la pacienţii cu fibrilaţie atrială. Tahiaritmiile atriale şi ventriculare şi simptomele ischemiei sunt crescute în timpul tratamentului cu dobutamina pentru insuficienţa cardiacă decompensată. O comparaţie a dobutaminei cu nesiritida a evidenţiat creşterea contracţiilor ventriculare premature, episoade de tahicardie ventriculară nesusţinută şi semne care îndeplineau criteriile pentru diagnosticul de proaritmie.70

Atunci când terapia cu dobutamina este considerată justificată în ciuda acestor riscuri, trebuie utilizată cea mai mică doză posibilă pentru a obţine efectul dorit. Creşterea diurezei şi îmbunătăţirea funcţiei renale pot fi observate la doze de 1 până la 2 gg/kg/min. Tratamentul pentru hipoperfuzie mai severă necesită de obicei doze mai mari. Pacienţii care primesc perfuzii de întreţinere cronică prezintă, în general, tahifilaxie şi necesită creşterea dozelor în timp. Cu toate acestea, poate exista un beneficiu mic de la creşterea dozei peste 10 gg/kg/min, iar alte terapii ar trebui adăugate sau înlocuite pe măsură ce doza se apropie de 15 gg/kg/min. O excepţie poate fi la pacienţii cu hipotensiune arterială în timpul terapiei cronice cu antagonişti p-adrenergici. Dobutamina este adesea adecvată pentru îmbunătăţirea debitului cardiac în această situaţie, dar pot fi necesare doze mai mari decât de obicei.71

Ocazional, pacienţii care iau dobutamina pentru perioade prelungite de multe săptămâni pot dezvolta o hipersensibilitate la eozinofilă care se manifestă de obicei printr-un număr crescut de eozinofile circulante şi, uneori, de asemenea, la nivelurile de eozinofile din urină.

Aceasta poate lua forma unei erupţii cutanate, dar de o importanţă mai mare, miocardita eozinofilă a fost găsită în inimile explantate la aproximativ 15% dintre pacienţii care au primit perfuzii cronice înainte de transplantul cardiac.

**Dopamina. Dopamina stimulează receptorii p, receptorii a şi receptorii dopaminergici care provoacă vasodilataţie în vascularizaţia renală şi periferică. La doze de 3 gg/kg/min sau mai puţin, dopamina este predominant vasodilatatoare. Receptorii dopaminergici sunt copleşiţi de stimularea a-adrenergică atunci când dozele de dopamină ajung la 5 gg/kg/min sau când se administrează alţi presori vasoconstrictori. Dopamina provoacă, de asemenea, eliberarea de norepinefrină de la terminalele nervoase, care ea însăşi stimulează receptorii a- şi p şi creşte nivelurile circulante de norepinefrină.**

Datorită efectului asupra receptorilor dopaminergici la modelele animale, conceptul de „dopamină în doză renală" la 1 până la 3 gg/kg/min a fost popular. Pentru pacienţii cu disfuncţie renală şi circulaţie normală, este controversat dacă această terapie îmbunătăţeşte în mod specific funcţia renală. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, orice doză de dopamină poate avea efecte hemodinamice sistemice prin creşterea debitului cardiac şi scăderea rezistenţei vasculare sistemice. Beneficiul dopaminei în doze mici de a îmbunătăţi diureza şi funcţia renală este similar clinic cu cel al dobutaminei la aceleaşi doze. În mod similar, pot fi observate şi tahiaritmii şi episoade ischemice chiar şi la doze mici.

Dopamina este o alegere bună pentru terapie în situaţii în schimbare rapidă în care inotropia modestă şi vasodilataţia pot fi adecvate, dar poate fi necesar un sprijin presor suplimentar, în măsura în care acest lucru poate fi realizat prin creşterea dozei. Când necesitatea iniţială este susţinerea tensiunii arteriale, dopamina trebuie începută la o doză de cel puţin 4 gg/kg/min. În mod similar, atunci când pacienţii sunt înţărcaţi de la utilizarea dopaminei ca agent presor, poate fi necesară întreruperea acesteia odată ce este atinsă o doză de 3 gg/kg/min, deoarece înţărcarea treptată prin doze mai mici poate provoca vasodilataţie şi hipotensiune arterială. Există puţine dovezi care să susţină adăugarea dopaminei la dobutamina pentru îmbunătăţirea funcţiei renale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi ar fi de aşteptat să crească riscul de aritmii şi ischemie.

**Milrinone. Amrinona, milrinona şi inhibitorii fosfodiesterazei duc la niveluri crescute de adenozin monofosfat ciclic prin inhibarea defalcării acestuia, mai degrabă decât prin creşterea producţiei prin stimularea receptorilor p. Aceşti agenţi pot acţiona apoi sinergic cu agenţi p-adrenergici pentru a obţine o creştere suplimentară a debitului cardiac decât o face oricare dintre agenţii singuri. Ele pot fi, de asemenea, mai eficiente decât stimularea receptorilor p-adrenergici pentru a creşte debitul cardiac atunci când au fost administraţi agenţi de blocare p în exces. Inhibarea fosfodiesterazei creşte contractilitatea şi provoacă vasodilataţie marcată. Gradul în care debitul cardiac creşte şi rezistenţa vasculară sistemică scade este semnificativ**

**644 variabilă, astfel încât unii pacienţi prezintă o vasodilataţie predominantă. Există astfel o incidenţă semnificativă a hipotensiunii cu I milrinona, spre deosebire de**

**dobutamina, care cauzează rareori hipotensiune arterială, cu excepţia stărilor vasodilatatoare neapreciate precum sepsisul. Într-un studiu cu pacienţi spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă şi o tensiune arterială iniţială medie de 120 mm Hg, 10% dintre pacienţii CH 43 au dezvoltat hipotensiune arterială semnificativă clinic, care a fost un procent mai mare decât în rândul celor care au primit placebo.**

Milrinona a fost asociată cu o creştere puţin mai mică a frecvenţei cardiace decât dobutamina şi dopamina.72 Ca şi ceilalţi agenţi inotropi intravenosi, totuşi, milrinona creşte frecvenţa tahiaritmiilor atriale şi ventriculare şi a evenimentelor ischemice. Un studiu de perfuzie de 48 de ore cu milrinonă în timpul spitalizării cu insuficienţă cardiacă a provocat semnificativ mai multe evenimente adverse decât placebo; aceste evenimente au inclus tahiaritmii atriale şi ventriculare, stop cardiac şi infarct miocardic.39

Utilizarea milrinonei pentru stabilizarea pe termen scurt este complicată de timpul de înjumătăţire prelungit. Spre deosebire de timpii de înjumătăţire farmacologic al dopaminei şi dobutaminei, care sunt în minute, timpul de înjumătăţire prin eliminare al milrinonei este de aproximativ 2,5 ore, iar timpul de înjumătăţire fiziologic este mai aproape de 6 ore. Deşi terapia în bolus a fost recomandată iniţial, milrinona este frecvent utilizată fără bolus pentru a evita efectele iniţiale rapide, la doze de până la 0,01 gg/kg/min. Medicamentul este apoi titrat la efectul hemodinamic dorit, în trepte ale celor mai mici doze posibile, până la maximum 0,75 gg/kg/min. Deoarece medicamentul este excretat pe cale renală, se recomandă ajustarea dozei. În cazul scăderii funcţiei renale, care apare frecvent în insuficienţa cardiacă, efectele se acumulează şi persistă pe o perioadă mai lungă de timp. Când milrinona este întreruptă după câteva zile, timpul de înjumătăţire fiziologic pare să depăşească adesea 12 sau chiar 18 ore. Ca urmare, clinicienii consideră frecvent că pacienţii au tolerat înţărcarea de la acest agent, dar apoi pacienţii se deteriorează după transferul din unitatea de terapie intensivă sau externarea acasă. Prin urmare, este şi mai important pentru acest inotrop ca perfuzia să fie întreruptă cu observarea suplimentară a echilibrului fluidelor şi a perfuziei timp de cel puţin 48 de ore înainte de externarea din spital.

Deoarece milrinona a fost studiată în studii sub formă orală, se cunosc mai multe despre efectele pe termen lung ale acestui agent decât despre celelalte medicamente inotrope intravenoase utilizate în prezent. În timpul utilizării cronice, ratele mortalităţii din insuficienţă cardiacă şi ale morţii subite au fost crescute în comparaţie cu placebo, fără ameliorarea semnificativă a simptomelor. această observaţie a ridicat speculaţii că inhibitorii fosfodiesterazei ar putea accelera declinul hemodinamic.

Pacienţii care aşteaptă transplantul cardiac pot fi susţinuţi cu perfuzii prelungite de milrinonă, fie singură, fie în combinaţie cu dobutamina, atunci când dobutamina nu mai asigură stabilizarea suficientă a funcţiei organelor preoperator74. Unele centre furnizau anterior perfuzii inotrope intermitente în ambulatoriu, dar această practică nu are nicio bază de dovezi şi nu este aprobată.

**Epinefrină şi norepinefrină. Epinefrina şi norepinefrina sunt agonişti completi ai receptorilor p, spre deosebire de dopamina şi dobutamina. Aceşti agenţi pot oferi un**

**sprijin suplimentar semnificativ inotrop şi al tensiunii arteriale pentru o intervenţie de salvare a vieţii pe termen scurt într-un interval de minute până la ore înainte de terapia definitivă. Deşi norepinefrina este în mod obişnuit confundată cu fenilefrina (Neo-Synephrine), atât norepinefrina, cât şi epinefrina stimulează receptorii P-adrenergici de tip 1 şi receptorii a-adrenergici, crescând contractilitatea, frecvenţa cardiacă şi rezistenţa vasculară periferică, promovând în acelaşi timp aritmiile cardiace şi ischemia. (Fenilefrina este un agent vasoconstrictor pur.) Insuficienţa renală, insuficienţa hepatică şi gangrena pot rezulta din utilizarea acestor agenţi, care nu trebuie administraţi decât în situaţii de urgenţă adevărate. Epinefrina are mai multă afinitate pentru receptorii p de tip 2, care sunt vasodilatatori, decât norepinefrina şi, prin urmare, este puţin mai puţin probabil să provoace necroză tisulară din vasoconstricţie intensă, deşi ambii sunt vasoconstrictori profundi corespunzători pentru terapia şocului vasodilatator. Există ample dovezi anecdotice care duc la termenul „hrănit cu leto" pentru norepinefrină.**

Când hipotensiunea letală este iminentă, epinefrina sau norepinefrina sunt utilizate la o doză iniţială de 1 gg/min, neexprimată de obicei ca doză pe kilogram. Înainte de acest punct, injectarea a 0,25 mg de epinefrină din căruciorul cu coduri poate oferi câteva minute de stabilizare timp în care să se facă planuri mai definitive pentru sprijinul circulator sau orchestrarea sfârşitului vieţii. Pentru a menţine supravieţuirea pentru perioade scurte de minute până la terapia definitivă, bolusurile de calciu pot fi utile, în special în prezenţa unor afecţiuni care pot scădea în mod acut calciul seric, cum ar fi transfuzia, dializa sau bypass-ul cardiopulmonar. Contractilitatea creşte rapid cu creşterea concentraţiei de calciu circulant.75 Această terapie este foarte aritmogenă şi poate exacerba necroza miocardică în curs; prin urmare, nu trebuie menţinută.

**Vasopresina. Vasopresina este utilizată din ce în ce mai mult pentru potenţarea efectelor catecolaminelor la pacienţii care rămân sever hipotensivi, cu tensiuni arteriale sistolice de 60 până la 70 mm Hg, în ciuda suportului presor în doze mari. Această experienţă este derivată din managementul postoperator timpuriu după transplantul cardiac sau inserarea dispozitivelor de suport mecanic.76-77 Unii pacienţi care au fost cel mai compromis preoperator dezvoltă vasoplegie profundă, cu stări de rezistenţă vasculară sistemică scăzută ale sindromului de răspuns inflamator sistemic. Vasopresina a fost utilizată pe perioade de la ore până la zile, în doze de 0,05 până la peste 0,1 U/min. La aceste doze, pacienţii care primesc deja norepinefrină au frecvent creşteri suplimentare de 30 mm Hg ale tensiunii arteriale sistolice.76'77 Deşi vasopresina este considerată un hormon antidiuretic, utilizarea sa în situaţii critice este uneori asociată cu diureza apoasă profundă care se inversează după întreruperea medicamentului. Fiind un hormon vasoconstrictor puternic, vasopresina poate contribui la leziuni ischemice şi necroza organelor şi membrelor în timpul utilizării altor agenţi vasoconstrictori.**

REEVALUARE

Evaluarea în serie şi ajustările în terapie conduc de obicei la rezolvarea decompensării acute care a dus la spitalizarea pentru insuficienţă cardiacă. La pacienţii afectaţi, accentul se mută treptat către reproiectarea regimului ambulatoriu pentru stabilizare. Pe lângă redirecţionarea terapiilor farmacologice şi a dispozitivelor de stimulare, spitalizarea oferă o oportunitate valoroasă de a revizui şi revizui prognosticul individual pentru calitatea pe termen lung şi durata de supravieţuire.

Creşterea suportului

O mică minoritate de pacienţi prezintă o deteriorare rapidă a stării circulatorii şi hipoperfuzie care pune viaţa în pericol, din care supravieţuirea poate fi posibilă numai cu o intervenţie rapidă şi agresivă. Este esenţial ca medicii să recunoască necesitatea unui ritm accelerat de evaluare şi decizie în aceste situaţii. Scopul în aceste cazuri este de a stabiliza pacientul până la un punct în care se pot lua decizii cu privire la terapia chirurgicală definitivă, cum ar fi suportul mecanic, sau până când poate apărea recuperarea spontană, ca la adulţii tineri cu miocardită fulminantă.5

Situaţia pacientului care necesită o creştere rapidă a sprijinului este descrisă ca nivelul „crash and burn" în clasificarea în evoluţie a pacienţilor luaţi în considerare pentru suport circulator mecanic.53 Dovezile acestei situaţii includ, de obicei, mai mult de unul dintre următoarele: tensiune arterială sistolică menţinută sub 75 mm Hg, indice cardiac persistent sub 1,5 până la 1,8 L/min/m, nivel de acidoză sistemică cu progresie a acidozei lactate pozitive. „şoc hepatic" cu nivelurile transaminazelor crescând la mii de unităţi pe litru, obturaţie şi anurie.

Dopamina este cel mai frecvent medicament de primă linie administrat în această situaţie, dar dacă situaţia nu se ameliorează în câteva minute, escaladarea ar include un sprijin inotrop mai intens cu epinefrină la doze crescânde. Vasopresina este de asemenea adăugată frecvent, aşa cum sa discutat anterior în secţiunea „Agenţi inotropi specifici". Pentru pacientul cu o sănătate altfel robustă, consultarea cu privire la opţiunile chirurgicale trebuie obţinută imediat. Rolul pompei cu balon intraaortic pentru stabilizarea intermediară a fost stabilit pentru şocul cardiogen cauzat de infarctul miocardic acut; pompa este de obicei introdusă în timp ce alte terapii sunt în curs de desfăşurare în suita de cateterism cardiac. Când poate fi efectuată rapid, inserarea pompei cu balon pare rezonabilă pentru alte cazuri de şoc cardiogen cu boală coronariană subiacentă.78 Pentru şocul cardiogen de alte cauze, rolul său este mai puţin clar, iar planurile de inserare nu ar trebui să diminueze progresul către o intervenţie mai definitivă. Unii experţi susţin utilizarea sa pentru stabilizarea terapiei medicale şi a anesteziei indiferent de cauză, în timp ce alţii consideră că oferă puţine beneficii pentru pacienţii fără boală coronariană epicardică şi, în plus, creşte riscul de complicaţii vasculare şi infecţioase.

Ratele slabe de supravieţuire, cu incidenţe mari de insuficienţă multiorgană şi infecţii, sunt din ce în ce mai recunoscute în rândul pacienţilor care sunt supuşi implantării de dispozitive de asistenţă ventriculară durabilă pentru condiţii instabile. Cei mai mulţi dintre aceşti pacienţi sunt acum consideraţi în schimb pentru dispozitive de asistenţă temporară,

ca o „punte” către o decizie cu privire la un dispozitiv implantabil sau, în unele cazuri, la recuperarea după miocardita fulminantă. Strategia „bridge-to-bridge” oferă, de asemenea, oportunități cruciale pentru a evalua mai bine candidatura medicală a pacienților pentru intervenții agresive, factorii psihosociali critici pentru un rezultat bun și preferințele pacientului cu privire la intervenția extremă în comparație cu concentrarea pe confort și acceptarea sfârșitului iminent al vieții. Utilizarea dispozitivelor de asistență circulatorie în insuficiența cardiacă este discutată în capitolul 47.

Transplantul cardiac și suportul circulator mecanic, fie ca punte către transplant, fie ca terapie „destinație” permanentă, nu sunt adesea adecvate (vezi capitolele 54 și 55). Majoritatea pacienților internați cu insuficiență cardiacă sunt vârstnici, cu o vârstă medie de aproximativ 75 de ani și au multiple afecțiuni comorbide care exclud rezultate bune cu intervenția chirurgicală.1-79 La acești pacienți, sprijinul care ar trebui escaladat este sprijinul uman manifestat de personalul medical plin de compasiune și serviciile de consultanță de susținere pentru pacient și familie. În ciuda conotației negative a „insuficienței” cardiace, mulți pacienți și familii au nevoie de consiliere pentru a-i recunoaște prognosticul prost și opțiunile limitate pentru terapiile salvatoare. Indiferent dacă sunt anticipate zile sau săptămâni de viață, provocarea este să lucrezi cu ei pentru a defini și a atinge obiective semnificative pentru timpul rămas.

PLANIFICAREA EXTERIEILOR DE LA SPITAL

Majoritatea pacienților internați cu insuficiență cardiacă nu au ajuns la sfârșitul vieții; în schimb, ele pot fi stabilizate pentru a reveni la un nivel rezonabil de funcție într-un regim oral conceput pentru a menține stabilitatea. În serii neselectate, totuși, 30% până la 50% dintre pacienții externați cu diagnostic de insuficiență cardiacă sunt internați din nou în următoarele 3 până la 6 luni.1 Nerespectarea criteriilor de externare contribuie la această rată de reinterne.80 Există o presiune continuă pentru reducerea duratei ședерii, în special atunci când pacienții depășesc punctul de rambursare general recunoscut pentru „5 zile” de rambursare. Cu toate acestea, internările pentru mai puțin de 3 zile reprezintă de obicei pacienți care nu au avut nevoie de internare, dar ar fi putut fi gestionați la domiciliu prin contact zilnic și teste de sânge repetate pentru electroliți și funcție renală. Indiferent de durata sejurului, externarile premature nu economisesc bani, in masura in care ultima zi a primei internari consuma mai putine resurse decat prima zi de reinternare, iar reinternerile in termen de 30 de zile pot sa nu fie rambursate.

Criteriile pentru evacuare includ starea fluidă stabilă, tensiunea arterială și funcția renală în regimul oral planificat pentru cel puțin 24 de ore (Tabelul 43-6). Pacienții trebuie să nu prezinte dispnee sau hipotensiune arterială simptomatică în timp ce sunt în repaus, se spală și merg pe secție. Pacienții cărora li s-a administrat agenți inotropi intravenos trebuie supravegheați cel puțin 48 de ore după întărcare în caz de inadecvare a mascării sau intolerabilitate a regimului de evacuare.

Proiectarea regimului oral

Luarea în considerare a componentelor regimului de descărcare ar trebui să influenţeze terapia de îndată ce pacientul a răspuns la intervenţiile iniţiale. Pentru pacienţii care au mai fost internaţi în spital, întrebarea „Cum va fi diferită de această dată?" ar trebui de asemenea intrebat.

După cum sa discutat în capitolul despre terapia cu diuretice (vezi capitolul 44), dozele de diuretice mai mici sunt necesare pentru a menţine echilibrul de lichide decât pentru a obţine pierderea netă de lichide. Pe măsură ce diureticele intravenoase sunt întrerupte, titrarea diureticelor orale ar trebui să declanşeze întreruperea unei „scări mobile" de substituţie cu potasiu.

TABELUL 43—6 Criterii de externare pentru spitalizare cu insuficienţă cardiacă

Obiectivele stării clinice

Obţinerea greutăţii uscate

Definiţia blood pressure range

Mersul pe jos fără dispnee sau ameţeală

Obiective de stabilitate

24 de ore fără modificări ale regimului oral pentru insuficienţă cardiacă

**>48 de ore fără agenţi inotropi intravenosi, dacă sunt utilizaţi**

Chiar şi echilibrul de lichide asupra diureticelor orale

Funcţia renală stabilă sau în curs de îmbunătăţire

Regimul de descărcare

Doza estimată de diuretic, cu plan pentru prima escaladare, dacă este necesar

Inhibitor ECA/ARA sau contraindicaţie documentată

**Ş-Blocker doza de externare, planuri de iniţiere în ambulatoriu, sau docu**

contraindicatie mentata

Anticoagularea pentru fibrilaţia atrială, dacă nu este contraindicată

Educaţia pacientului/familiei

Restricţie de sodiu

Limitarea fluidelor dacă este indicată

Programul de medicaţie

Efectele medicamentelor

Reţetă de exerciţii fizice

Monitorizarea simptomelor şi greutăţilor

Instrucţiuni privind când şi pe cine să apelaţi

Apel programat către pacient în 3 zile

Programare la clinică în termen de 10 zile şi informaţii transmise medicului de monitorizare

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină.

**646 în favoarea dozării regulate. Dacă spironolactona urmează să fie adăugată la regimul de acasă, aceasta ar trebui începută cu câteva I zile înainte de externare şi trebuie luată o precauţie extremă pentru a evita hiperkaliemia, deoarece potenţialul medicamentului de a înrăutăţi funcţia renală şi de a creşte nivelul de potasiu poate să nu fie evident timp de câteva zile.81**

CH 43 Inhibitorii ECA nu ameliorează de obicei simptomele acute ale insuficienţei cardiace şi pot compromite efectiv diureza eficientă.82 Beneficiul lor în reducerea remodelării, a evenimentelor ischemice, a fibrilaţiei atriale şi a evenimentelor de insuficienţă cardiacă este experimentat pe termen lung (vezi capitolul 45). Pacienţii stabili anterior cu inhibitori ai ECA cu acţiune prelungită ar trebui să continue acele doze în spital, aşa cum este tolerat. Când inhibitorii ECA sunt slab toleraţi – tensiunea arterială sistolica este frecvent sub 80 mm Hg sau este prezentă hipotensiune arterială simptomatică – captoprilul este frecvent preferat inhibitorilor ECA cu acţiune mai lungă.83 În funcţie de populaţia de referinţă, până la 30% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată pot să nu poată tolera aceşti inhibitori ai ECA sau hipotensiune renală severă. regimul obişnuit este hidralazină, 25 până la 150 mg de trei până la patru ori pe zi şi izosorbid dinitrat oral, 10 până la 80 mg de trei ori pe zi. Deşi inhibitorii ECA s-au dovedit a fi superiori la pacienţii cu insuficienţă cardiacă de clasa II, Veterans Administration Cooperative Vasodilator -Heart Failure Trial II (V-HeFT II) a demonstrat rate echivalente de supravieţuire cu enalapril şi cu hidralazină şi nitraţi în clasa III şi clasa IV insuficienţă cardiacă. Când hidralazina nu este tolerată, vasodilataţia poate fi realizată şi cu doze mari de nitraţi orali. În prezent, nu există un regim acceptat pentru pacienţii care nu pot tolera inhibitorii ECA, hidralazina sau nitraţii.

Adăugarea combinaţiei hidralazină-nitrat la regimurile cu inhibitor ACE/blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) trebuie luată în considerare atunci când simptomele de clasa III sau IV persistă la pacienţii afro-americani, pentru care a fost demonstrată o îmbunătăţire substanţială atât a funcţiei, cât şi a supravieţuirii în studiul African American Heart Failure Trial (A-HeFT) (vezi capitolul 49)86. populaţiile pot duce adesea la îmbunătăţirea clinică64, dar nu a fost studiat definitiv.

**Blocantele P-adrenergice trebuie continuate în doze tolerate anterior pentru pacienţii internaţi cu retenţie de lichide, dar fără dovezi de hipoperfuzie (profil B).**

**Dacă au început sau au crescut recent, aceşti agenţi trebuie opriţi sau scazuţi până când retenţia de lichide este tratată eficient. Blocantele P-adrenergice trebuie, în general, diminuate sau oprite la pacienţii la care hipoperfuzia este evidentă, în special dacă se ia în considerare terapia cu agenţi inotropi intravenosi.**

Iniţierea blocantelor P-adrenergice nu este recomandată în timpul spitalizării pentru decompensarea insuficienţei cardiace atunci când hipoperfuzia6 a fost proeminentă sau a fost utilizată terapia inotropă intravenoasă. Cu toate acestea, majoritatea pacienţilor internaţi în profilul B pot fi supuşi iniţierii cu prudenţă a terapiei cu P-blocante în spital odată ce starea fluidelor a fost stabilizată, dacă tensiunea arterială nu a fost scăzută.87 Terapia cu P-blocante determină iniţial creşterea presiunii de umplere şi reducerea debitului cardiac; prin urmare, pacienţii ar trebui să aibă o marjă hemodinamică suficientă pentru a tolera această provocare.

Lipsa de încredere în respectarea în ambulatoriu a urmăririi nu este un motiv întemeiat pentru iniţierea prematură a acestor agenţi înainte de externare la pacienţii cu compensare slabă, deoarece o supraveghere atentă va continua să fie necesară. În timpul titrarii medicamentelor pe cale orală înainte de externare, ar trebui evitati parametrii liberali de reţinere a dozelor pentru tensiune arterială scăzută. Adesea se presupune că un regim este bine tolerat, dar de fapt nu a fost administrat. Efectele vasoconstricţiei de rebound şi ale stimulării neurohormonale în timpul administrării neregulate a medicamentelor pot complica tranziţia la acelaşi regim la domiciliu.

Dispozitivele implantabile pentru defibrilare sunt indicate numai la pacienţii care au aşteptări rezonabile de supravieţuire cu stare funcţională bună pentru mai mult de 1 an (vezi capitolul 47).88 În rândul populaţiilor mari ale comunităţii, rata mortalităţii în decurs de 1 an de spitalizare pentru insuficienţă cardiacă este de 20% până la 35% după prima astfel de spitalizare şi mai mult de 40% după rehospitalizare renală pentru insuficienţă cardiacă cronică89 În plus, implantarea de cardioverter-defibrilatoare pentru prevenirea primară a morţii subite este contraindicată la pacienţii cu simptome de insuficienţă cardiacă de clasa IV, cu excepţia pacienţilor ambulatori cu probabilitate mare de a beneficia de terapia de resincronizare.88 În momentul spitalizării pentru insuficienţă cardiacă, simptomele apar prin definiţie de repaus la clasa IV sau minime. Astfel, până când stabilitatea clinică cu clasa a III-a sau starea funcţională mai bună nu a fost demonstrată după externarea din spital, cardioverter-defibrilatoarele implantabile nu trebuie de obicei luate în considerare pentru prevenirea primară a morţii subite. Terapia de resincronizare cardiacă este indicată la pacienţii selecţionaţi cu simptome severe, care sunt totuşi ambulatori cu regimul medical oral stabil. Răspunsurile clinice bune sunt cel mai probabil la pacienţii cu durata QRS iniţială mai mare de 150 msec; acestea au apărut rar la pacienţii care au necesitat recent terapie inotropă intravenoasă.90 În funcţie de probabilitatea generală de răspuns clinic şi de preferinţele pacienţilor cu privire la modul de deces şi şocuri inadecvate, dispozitivele de resincronizare cardiacă fără capacitate de defibrilare pot fi adesea adecvate.91

Educarea pacientului înainte de externare

Educaţia pacientului ar trebui să aibă loc pe toată durata spitalizării, cu accent special pe aportul de sare şi lichide, programul de medicaţie şi conceptul de regim diuretic flexibil.92-94 Participarea la ritualul de măsurare zilnică a greutăţii şi a aportului şi debitului realizează conceptele de echilibru de lichide. Deşi spitalizarea este considerată un adevărat „moment de învăţare", de prea multe ori informaţiile despre externare sunt furnizate rapid pe măsură ce pacienţii îşi împachetează lucrurile. Pe lângă informaţii despre ceea ce nu ar trebui să facă, pacienţii au nevoie de informaţii pozitive cu privire la activităţile pe care le pot desfăşura, întărindu-le că ar trebui „să se menţină uscat, să rămână activi şi să îşi păstreze obiectivele". Pacienţii trebuie să înţeleagă în mod specific ce schimbări necesită un apel către echipa lor de îngrijire şi care necesită un apel la 911.

Trasarea cursului

Pentru unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă, spitalul este singurul loc în care cursul lor cu insuficienţă cardiacă este revizuit şi discutat. Poate fi dificil de evaluat prognosticul pe termen scurt al pacientului la momentul internării, când pacienţii par adesea mai fragili decât la externare. Cu toate acestea, pe măsură ce starea clinică răspunde sau nu răspunde, în special după spitalizări multiple, prognosticul general devine mai evident în momentul externării, atât pentru medici, cât şi pentru personalul de îngrijire.95

Aproape 60% dintre pacienţii externaţi din spitalizare pentru insuficienţă cardiacă sunt readmişi în următoarele 6 luni. Dintre aceste reinterne, proporţia pentru insuficienţă cardiacă este de aproximativ jumătate după prima internare şi creşte după aceea.96 Factorii de risc pentru readmisie sunt similari cu cei pentru spitalizare pentru insuficienţă cardiacă în general. Nivelul BUN, nivelul BNP şi tensiunea arterială sistolica au fost predictori puternici ai mortalităţii în spital şi, de asemenea, contribuie la riscul de evenimente legate de insuficienţă cardiacă după externare.79- Scorul de risc ESCAPE a fost conceput special din informaţiile de la externare pentru a determina riscul de deces sau readmis în decurs de 6 luni şi include nivel ridicat (>500 pg/mL)NP (>500 pg/mL) niveluri ridicate (>40 mg/dl) şi mai mari (>90 mg/dl), doză de diuretic (>240 mg furosemid sau >120 mg torsemid), nivel scăzut de sodiu seric (<130 mEq/l), incapacitatea de a tolera terapia p-blocante, distanţă scurtă de mers de 6 minute (<300 de picioare), nevoia de resuscitare cardio-pulmonară sau în timpul spitalizării, nevoia de resuscitare peste 70 de ani.

Reevaluarea la 1 lună după externarea din spital este o oportunitate pentru rafinarea ulterioară a prognosticului şi a planurilor.32,34 Pacienţii cu dovezi persistente sau recurente de congestie la 1 lună sunt susceptibili de a avea capacitatea funcţională şi calitatea vieţii în scădere şi prezintă un risc de peste două ori mai mare de deces sau readmisie decât cei care rămân liberi de congestie32. riscul cel mai mare. Pentru majoritatea pacienţilor, totuşi, un timp de supravieţuire estimat la mai puţin de 1 an ar trebui să determine o revizuire a obiectivelor generale ale terapiei. Există o mare variaţie între pacienţi în preferinţa lor pentru calitatea vieţii faţă de durata vieţii, chiar şi în boala avansată, iar acestea se pot schimba între internare şi ambulatoriu. Această tranziţie de a se concentra asupra calităţii vieţii ar trebui să aibă loc treptat, înainte de prezentarea unui meniu specific de resuscitare, deşi conceptul de a permite moartea naturală poate fi

introdus în detrimentul unei liste de proceduri „Nu”. Mulți pacienți își doresc timp adecvat pentru a aborda preocupările la domiciliu, cum ar fi planificarea financiară sau reconcilierea familiei. Mulți pacienți își fac griji cu privire la modul în care poate apărea moartea și dacă va fi dureroasă. Discuțiile facilitate de echipele de îngrijiri paliative pot oferi confort și liniște în ceea ce privește ameliorarea simptomelor terminale, precum și disponibilitatea consilierii extinse pentru deces pentru membrii familiei.

Planul de externare necesită ca pacientul să aibă o programare de urmărire, de obicei în primele 7 până la 14 zile. Deși se presupune că această cerință transferă responsabilitatea medicului din exterior, transferul poate lăsa pacienții blocați la timp după externare. Contactul de urmărire trebuie programat să aibă loc în primele zile în care pacientul se află acasă, adesea de la o asistentă specializată. Pentru ca acest protocol să fie eficient, informațiile detaliate despre externare trebuie să fie transferate fără probleme către echipa de îngrijire în ambulatoriu.

CONTINUUM DE ÎNGRIJIRE PRIN COMUNITATE: DIRECȚII VITORIALE

Există mai multe domenii de spitalizare și rehospitalizare în care managementul se poate îmbunătăți în viitorul apropiat. Noile abordări pentru îmbunătățirea perfuziei renale pot permite o terapie mai definitivă pentru menținerea atât a funcției renale, cât și a echilibrului de lichide în spital și după externare, având în vedere faptul că sindromul cardiorenal este un factor neobosit al evenimentelor de insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, cea mai profundă intervenție care a afectat fiecare aspect al succesului pacientului cu insuficiență cardiacă a fost adunarea de echipe dedicate pentru educarea și conectarea cu pacienții, o abordare care a evoluat din programele de transplant cardiac și programele de cercetare clinică cu sprijin de personal subvenționat. Furnizorii includ nu numai medici și asistente specializate, ci și dieteticieni, farmaciști, asistenți sociali și servicii comunitare. Un astfel de management eficient este, totuși, disponibil pentru mai puțin de 5% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă.

Prețul insuportabil al spitalizărilor cu insuficiență cardiacă poate fi redus în mod clar cu o tehnologie mai bună de monitorizare a parametrilor fiziologici la domiciliu și de a lega pacientul cu furnizorii care partajează aceleași înregistrări electronice. Cu o susținere fermă, sistemul de îngrijire a sănătății se va maturiza pentru a sprijini rambursarea clinică și formarea concentrată pentru profesioniștii din domeniul sănătății, ambele fiind necesare pentru a reduce lacunele în managementul bolii insuficienței cardiace. O obligație suplimentară a specialiștilor în domeniu este aceea de a perfecționa triajul în așa fel încât soluțiile de înaltă tehnologie să poată fi oferite în continuare pacienților care vor obține cele mai multe beneficii. De asemenea, specialiștii trebuie să găsească curajul de a ghida alți pacienți printr-o încheiere naturală a bolii lor. Pe măsură ce pacienții și instituțiile medicale își recunosc responsabilitatea comună pentru gestionarea insuficienței cardiace, va fi din ce în ce mai „necesar un sat” pentru a susține pacienții dincolo de spitalizare pentru a se bucura de vieți semnificative în comunitățile lor.

REFERINȚE

Gheorghiade, M., & Pang, PS (2009). Sindroame de insuficienţă cardiacă acută. J Am Coll Cardiol, 53, 557-573.

Yancy, CW, Lopatin, M., Stevenson, LW, şi colab. (2006). Prezentarea clinică, managementul şi rezultatele în spital ale pacienţilor internaţi cu insuficienţă cardiacă acută decompensată cu funcţie sistolică păstrată: un raport din baza de date a Registrului naţional de insuficienţă cardiacă decompensată acută (ADHERE). J Am Coll Cardiol, 47, 76-84.

Sweitzer, NK, Lopatin, M., Yancy, CW, et al. (2008). Compararea caracteristicilor clinice şi a rezultatelor pacienţilor spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie normală (> sau = 55%) faţă de cei cu fracţii uşor reduse (40% până la 55%) şi moderat până la sever (<40%). Am J Cardiol, 101, 1151-1156.

Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., et al. (2008). Linii directoare ESC pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2008: Grupul operativ pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2008 al Societăţii Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociaţia pentru insuficienţă cardiacă a ESC (HFA) şi aprobat de Societatea Europeană de Medicină Intensivă (ESICM). Eur Heart J, 29, 2388-2442.

McCarthy, RE, 3rd, Boehmer, JP, Hruban, RH, et al. (2000). Rezultatul pe termen lung al miocarditei fulminante în comparaţie cu miocardita acută (nonfulminantă). N Engl J Med, 342, 690-695.

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009). Actualizare concentrată 2009: Ghidurile ACCF/ AHA pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace la adulţi: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internaţională pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor. Tiraj, 119, 1977-2016.

Stevenson, LW şi Perloff, JK (1989). Fiabilitatea limitată a semnelor fizice pentru estimarea hemodinamicii în insuficienţa cardiacă cronică. JAMA, 261, 884-888.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, şi colab. (2008). Factori identificaţi ca determinând internarea în spital pentru insuficienţă cardiacă şi rezultatele clinice: constatări din OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med, 168, 847-854.

Nohria, A., Tsang, SW, Fang, JC, et al. (2003). Evaluarea clinică identifică profiluri hemodinamice care prezic rezultate la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 41, 1797-1804.

Drazner, MH, Hellkamp, AS, Leier, CV, et al. (2008). Valoarea evaluării clinicienilor a hemodinamicii în insuficienţa cardiacă avansată. Procesul ESCAPE. Circ Heart Fail, 1, 170-177.

Drazner, MH, Hamilton, MA, Fonarow, G., şi colab. (1999). Relaţia dintre presiunile de umplere din dreapta şi din stânga la 1000 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă avansată. J Heart Lung Transplant, 18, 1126-1132.

Zema, MJ, Restivo, B., Sos, T., et al. (1980). Disfuncţie ventriculară stângă - manevra Valsalva la pat. Br Heart J, 44, 560-569.

Butman, SM, Ewy, GA, Standen, JR, şi colab. (1993). Examen cardiovascular la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă: importanţa repausului sau a distensiei venoase jugulare inductibile. J Am Coll Cardiol, 22, 968-974.

Maisel, AS, McCord, J., Nowak, RM, et al. (2003). Peptidă natriuretică de tip B la pat în diagnosticul de urgenţă al insuficienţei cardiace cu fracţiune de ejecţie redusă sau conservată. Rezultatele studiului multinaţional „Respiraţia nu corectă". J Am Coll Cardiol, 41, 2010-2017.

Nguyen, VT, Ho, JE, Ho, CY şi colab. (2008). Ecocardiografia portabilă oferă o evaluare rapidă a stării clinice a volumului. Am Heart J, 156, 537-542.

Zile, MR, Bennett, TD, St John Sutton, M., şi colab. (2008). Tranziţia de la insuficienţa cardiacă cronică compensată la acută decompensată: perspective fiziopatologice obţinute din monitorizarea continuă a presiunilor intracardiace. Circulaţie, 118, 1433-1441.

Setoguchi, S., Nohria, A., Rassen, JA, et al. (2009). Beneficiul potenţial maxim al defibrilatoarelor implantabile în prevenirea morţii subite după internarea la spital din cauza insuficienţei cardiace. Can Med J, 180, 611-616.

Nohria, A., Lewis, E. şi Stevenson, LW (2002). Managementul medical al insuficienţei cardiace avansate. JAMA, 287, 628-640.

Stevenson, LW şi Tillisch, JH (1986). Menţinerea debitului cardiac cu presiuni normale de umplere la pacienţii cu insuficienţă cardiacă dilatată. Circulation, 74, 1303-1308.

Stevenson, LW, Brunken, RC, Belil, D., şi colab. (1990). Reducerea postsarcina cu vasodilatatoare si diuretice scade regurgitarea mitrala in timpul exercitiului vertical in insuficienta cardiaca avansata. J Am Coll Cardiol, 15, 174-180.

Rosario, LB, Stevenson, LW, Solomon, SD şi colab. (1998). Mecanismul de scădere a insuficienţei mitrale dinamice în timpul tratamentului insuficienţei cardiace: importanţa reducerii mărimii orificiului regurgitant. J Am Coll Cardiol, 32, 1819-1824.

Stevenson, LW, Tillisch, JH, Hamilton, M., şi colab. (1990). Importanţa răspunsului hemodinamic la terapie în prezicerea supravieţuirii cu fracţia de ejecţie mai mică sau egală cu 20% secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau neischemice. Am J Cardiol, 66, 1348-1354.

Rackley, CE, & Russell, RO, Jr. (1975). Funcţia ventriculară stângă în boala coronariană acută şi cronică. Annu Rev Med, 26, 105-120.

Wilson, JR, Reichek, N., Dunkman, WB, et al. (1981). Efectul diurezei asupra performanţei ventriculului stâng defect la om. Am J Med, 70, 234-239.

Stevenson, L., Bellil, D., Grover-McKay, M., şi colab. (1987). Efectele reducerii postsarcinii (diuretice şi vasodilatatoare) asupra volumului ventriculului stâng şi insuficienţei mitrale în insuficienţa cardiacă congestivă severă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 60, 654-658.

Palardy, M., Stevenson, LW, Tasissa, G., et al. (2009). Reducerea insuficienţei mitrale în timpul terapiei ghidată de presiunile de umplere măsurate în studiul ESCAPE. Circ Heart Fail, 2, 181-188.

Guiha, NH, Cohn, JN, Mikulic, E., et al. (1974). Tratamentul insuficienţei cardiace refractare cu perfuzie de nitroprusiat. N Engl J Med, 291, 587-592.

Kaye, DM, Lambert, GW, Lefkovits, J., et al. (1994). Dovezi neurochimice ale activării simpatice cardiace şi ale creşterii turnover-ului norepinefrinei în sistemul nervos central în insuficienţa cardiacă congestivă severă. J Am Coll Cardiol, 23, 570-578.

Johnson, W., Omland, T., Hall, C., et al. (2002). Activarea neurohormonală scade rapid după terapia intravenoasă cu diuretice şi vasodilatatoare pentru insuficienţa cardiacă de clasa IV. J Am Coll Cardiol, 39, 1623-1629.

Morley, D., & Brozena, SC (1994). Evaluarea riscului după profilul hemodinamic la pacienţii care aşteaptă transplantul cardiac. Am J Cardiol, 73, 379-383.

Aaronson, KD, Schwartz, JS, Chen, TM, et al. (1997). Dezvoltarea şi validarea prospectivă a unui index clinic pentru a prezice supravieţuirea la pacienţii ambulatori trimişi pentru evaluarea transplantului cardiac. Circulation, 95, 2660-2667.

Lucas, C., Johnson, W., Hamilton, MA, et al. (2000). Eliberarea de congestie prezice o supravieţuire bună, în ciuda simptomelor anterioare de clasa IV de insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 140, 840-847.

Binanay, C., Califf, RM, Hasselblad, V., et al. (2005). Studiul de evaluare a insuficienţei cardiace congestive şi a eficacităţii cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. JAMA, 294, 1625-1633.

Rogers, JG, Nohria, A., Hellkamp, A., şi colab. (2007). Profilele clinice cald-uscate la 1 lună după spitalizarea IC pot fi utilizate pentru triajul în insuficienţa cardiacă avansată [Rezumat]. J Am Coll Cardiol, 49.

Dormans, TP, van Meyel, JJ, Gerlag, PG şi colab. (1996). Eficacitatea diuretică a furosemidului în doze mari în insuficienţa cardiacă severă: injectare în bolus versus perfuzie continuă. J Am Coll Cardiol, 28, 376-382.

Brater, DC (1998). Terapie cu diuretice. N Engl J Med, 339, 387-395.

Channer, KS, McLean, KA, Lawson-Matthew, P., et al. (1994). Tratamentul diuretic combinat în insuficienţa cardiacă severă: un studiu controlat randomizat. Br Heart J, 71, 146-150.

Elkayam, U., Tasissa, G., Binanay, C., et al. (2007). Utilizarea şi impactul terapiei inotrope şi vasodilatatoare la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă severă. Am Heart J, 153, 98-104.

O'Connor, C. OPTIME în procesul CHF (2003). Eur J Heart Failure, 2003: 5:9-12.

Mebazaa, A., Nieminen, MS, Packer, M., şi colab. (2007). Levosimendan vs dobutamina pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată: studiul randomizat SURVIVE. JAMA, 297, 1883-1891.

Beohar, N., Erdogan, AK, Lee, DC şi colab. (2008). Sindroame de insuficienţă cardiacă acută şi perfuzie coronariană. J Am Coll Cardiol, 52, 13-16.

Comitetul de Publicare pentru Investigatorii VMAC (Vasodilataţie în Managementul ICC acută). (2002). Nesiritidă intravenoasă vs nitroglicerină pentru tratamentul insuficienţei cardiace congestive decompensate: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1531-1540.

Sackner-Bernstein, JD, Skopicki, HA şi Aaronson, KD (2005). Risc de înrăutăţire a funcţiei renale cu nesiritidă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată. Circulaţie, 111, 1487-1491.

Cataliotti, A., Boerrigter, G., Costello-Boerrigter, LC, et al. (2004). Peptida natriuretică cerebrală îmbunătăţeşte acţiunile renale ale furosemidului şi suprimă activarea aldosteronului indusă de furosemid în insuficienţa cardiacă experimentală. Circulaţie, 109, 1680-1685.

McMurray, JJ, Teerlink, JR, Cotter, G., şi colab. (2007). Efectele tezosentanului asupra simptomelor şi rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută: studiile controlate randomizate VERITAS. JAMA, 298, 2009-2019.

Pang, PS, Konstam, MA, Krasa, HB şi colab. (2009). Efectele tolvaptanului asupra ameliorării dispneei din studiile EVEREST. Eur Heart J, 30, 2233-2240.

Weinfeld, MS, Chertow, GM şi Stevenson, LW (1999). Disfuncţie renală agravată în timpul terapiei intensive pentru insuficienţa cardiacă cronică avansată. Am Heart J, 138(2 Pt 1), 285-290.

Krumholz, HM, Chen, YT, Vaccarino, V., şi colab. (2000). Se corelează şi impactul asupra rezultatelor înrăutăţirii funcţiei renale la pacienţii cu vârsta > sau = 65 de ani cu insuficienţă cardiacă. Am J Cardiol, 85, 1110-1113.

Mullens, W., Abrahams, Z., Francis, GS, et al. (2009). Importanţa congestiei venoase pentru agravarea funcţiei renale în insuficienţa cardiacă decompensată avansată. J Am Coll Cardiol, 53, 589-596.

Nohria, A., Hasselblad, V., Stebbins, A., et al. (2008). Interacţiuni cardiorenale: perspective din studiul ESCAPE. J Am Coll Cardiol, 51, 1268-1274.

Campbell, P., Drazner, MH, Kato, M., şi colab. (2009). Nepotrivire dreapta-stânga în populaţia ESCAPE: discordanţă între presiunile de umplere din dreapta şi din stânga înainte şi după terapie. J Card Fail, 15 (Supliment 6), S28.

Stevenson, LW, Dracup, KA şi Tillisch, JH (1989). Eficacitatea terapiei medicale adaptate pentru insuficienţa cardiacă congestivă severă la pacienţii transferaţi pentru transplant cardiac urgent. Am J Cardiol, 63, 461-464.

Stevenson, L., Pagani, FD, Young, JB, et al. (2009). Profilurile INTERMACS ale insuficienţei cardiace avansate: imaginea curentă. J Heart Lung Transplant, 28, 535-541.

Kovick, RB, Tillisch, JH, Berens, SC, et al. (1976). Terapia vasodilatatoare pentru insuficienţa ventriculară stângă cronică. Circulation, 53, 322-328.

Stevenson, LW (1999). Terapie adaptată la obiectivele hemodinamice pentru insuficienţa cardiacă avansată. Eur J Heart Fail, 1, 251-257.

Steimle, AE, Stevenson, LW, Chelimsky-Fallick, C., şi colab. (1997). Eficacitatea hemodinamică susţinută a terapiei, adaptată pentru a reduce presiunile de umplere la supravieţuitorii cu insuficienţă cardiacă avansată. Circulation, 96, 1165-1172.

Connors, AF, Jr., Speroff, T., Dawson, NV, şi colab. (1996). Eficacitatea cateterismului cardiac drept în îngrijirea iniţială a pacienţilor în stare critică. SUPORT Anchetatorii. JAMA, 276, 889-897.

Shah, MR, Hasselblad, V., Tasissa, G., et al. (2007). Analiza rapidă a peptidei natriuretice cerebrale şi a troponinei I la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă decompensată (din studiul Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness trial). Am J Cardiol, 100, 1427-1433.

Yao, G., Freemantle, N., Calvert, MJ, şi colab. (2007). Eficacitatea costurilor pe termen lung a terapiei de resincronizare cardiacă cu sau fără un cardioverterdefibrilator implantabil. Eur Heart J, 28(1), 42-51.

Kamath, SA, Drazner, MH, Tasissa, G., et al. (2009). Corelarea cardiografiei de impedanţă cu măsurători hemodinamice invazive la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată: substudiul

BioImpedance CardioGraphy (BIG) al studiului de evaluare a insuficienţei cardiace congestive şi a eficacităţii cateterizării arterei pulmonare (ESCAPE). Am Heart J, 158, 217-223.

Pierpont, GL, Cohn, JN şi Franciosa, JA (1978). Terapia orală combinată cu hidralazină-nitrat în insuficienţa ventriculară stângă. Echivalenţa hemodinamică cu nitroprusiatul de sodiu. Piept, 73, 8-13.

Massie, B., Chatterjee, K., Werner, J., et al. (1977). Avantajul hemodinamic al administrării combinate de hidralazină pe cale orală şi nitraţi neparenteral în terapia vasodilatatoare a insuficienţei cardiace cronice. Am J Cardiol, 40, 794-801.

Cohn, JN (1990). Nitraţii sunt eficienţi în tratamentul insuficienţei cardiace congestive cronice: punctul de vedere al protagonistului. Am J Cardiol, 66, 444-446.

Elkaryam, U. (1996). Nitraţii în tratamentul insuficienţei cardiace congestive. Am J Cardiol, 77, 41C-51C.

Colucci, WS, Elkayam, U., Horton, DP, et al. (2000). Nesiritida intravenoasă, o peptidă natriuretică, în tratamentul insuficienţei cardiace congestive decompensate. Grupul de studiu Nesiritide. N Engl J Med, 343, 246-253.

Stevenson, LW (2003). Utilizarea clinică a terapiei inotrope pentru insuficienţa cardiacă: privirea înapoi sau înainte? Partea I: perfuzii inotrope în timpul spitalizării. Circulation, 108, 367-372.

Binkley, PF, Starling, RC, Hammer, DF şi colab. (1991). Utilitatea hidralazinei pentru a se retrage de la dobutamina în insuficienţa cardiacă congestivă severă. Am J Cardiol, 68, 1103-1106.

Stevenson, LW (2003). Utilizarea clinică a terapiei inotrope pentru insuficienţa cardiacă: privirea înapoi sau înainte? Partea a II-a: terapia inotropă cronică. Tiraj, 108, 492-497.

Unverferth, DA, Blanford, M., Kates, RE, et al. (1980). Toleranţă la dobutamina după o perfuzie continuă de 72 de ore. Am J Med, 69, 262-266.

Silver, MA, Horton, DP, Ghali, JK, et al. (2002). Efectul nesiritidei versus dobutamina asupra rezultatelor pe termen scurt în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă acută decompensată. J Am Coll Cardiol, 39, 798-803.

Tsvetkova, T., Ferguson, D., Abraham, WT, şi colab. (1998). Efecte hemodinamice comparative ale milrinonei şi dobutaminei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cronic cu carvedilol. J Card Fail, 4 (Supliment 1), 36.

Biddle, TL, Benotti, JR, Creager, MA şi colab. (1987). Comparaţia intravenoasă a milrinonei şi dobutaminei pentru insuficienţa cardiacă congestivă secundară fie cardiomiopatiei ischemice, fie dilatative. Am J Cardiol, 59, 1345-1350.

Packer, M., Carver, JR, Rodeheffer, RJ, et al. (1991). Efectul milrinonei pe cale orală asupra mortalității în insuficiența cardiacă cronică severă. Grupul de cercetare PROMISE. N Engl J Med, 325, 1468-1475.

Miller, LW (1991). Dobutamina ambulatoriu pentru insuficiența cardiacă congestivă refractară: avantaje, tehnici și rezultate. J Heart Lung Transplant, 10, 482-487.

Lang, RM, Fellner, SK, Neumann, A., și colab. (1988). Contractilitatea ventriculară stângă variază direct cu calciul ionizat din sânge. Ann Intern Med, 108, 524-529.

Argenziano, M., Choudhri, AF, Oz, MC, et al. (1997). Un studiu prospectiv randomizat cu arginină vasopresină în tratamentul șocului vasodilatator după plasarea dispozitivului de asistare a ventriculului stâng. Circulation, 96(Suppl. 9), II-286-II-290.

Morales, DL, Gregg, D., Helman, DN, et al. (2000). Arginina vasopresină în tratamentul a 50 de pacienți cu șoc vasodilatator postcardiotomie. Ann Thorac Surg, 69, 102-106.

Norman, JC, Colley, DA și Igo, S. (1977). Indici de prognostic pentru supraviețuire în timpul pompării cu balon intra-aortic post-cardiotomie. J Thorac Cardiovasc Surg, 74, 709-713.

Fonarow, GC, Adams, KF, Jr., Abraham, WT, et al. (2005). Stratificarea riscului pentru mortalitatea în spital în insuficiența cardiacă acută decompensată: clasificarea și analiza arborelui de regresie. JAMA, 293, 572-580.

Ashton, CM, Kuykendall, DH, Johnson, ML și colab. (1995). Asocierea dintre calitatea îngrijirii pacientului internat și readmisia timpurie. Ann Intern Med, 122, 415-421.

Masoudi, FA, Gross, CP, Wang, Y., și colab. (2005). Adoptarea terapiei cu spironolactonă pentru pacienții în vârstă cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică a ventriculului stâng în Statele Unite, 1998-2001. Tiraj, 112, 39-47.

Flapan, AD, Davies, E., Waugh, C., și colab. (1991). Administrarea acută de captopril scade răspunsul natriuretic și diuretic la un diuretic de ansă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur Heart J, 12, 924-927.

Packer, M., Lee, WH, Yushak, M., și colab. (1986). Comparația dintre captopril și enalapril la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 315, 847-853. [Erratum, N Engl J Med 1986;315:1105.]

Kittleson, M., Hurwitz, S., Shah, MR, și colab. (2003). Dezvoltarea limitărilor circulator-renale ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei identifică pacienții cu insuficiență cardiacă severă și mortalitate precoce. J Am Coll Cardiol, 41, 2029-2035.

Cohn, JN, Johnson, G., Ziesche, S., și colab. (1991). O comparație a enalaprilului cu hidralazină-izosorbid dinitrat în tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice. N Engl J Med, 325, 303-310.

Taylor, AL, Ziesche, S., Yancy, C., şi colab. (2004). Combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 351, 2049-2057.

Gattis, WA şi O'Connor, CM (2004). Iniţierea carvedilolului înainte de externare la pacienţii internaţi pentru insuficienţă cardiacă decompensată. Am J Cardiol, 93(9A), 74B-76B.

Epstein, AE, Dimarco, JP, Ellenbogen, KA, et al. (2008). ACC/AHA/HRS 2008 Ghid pentru terapia bazată pe dispozitiv a anomaliilor de ritm cardiac: rezumat. Ritmul inimii, 5, 934-955.

Setoguchi, S., Stevenson, LW şi Schneeweiss, S. (2007). Spitalizările repetate prezic mortalitatea în populaţia comunitară cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 154, 260-266.

Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J., şi colab. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficienţa cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 350, 2140-2150.

Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E., şi colab. (2005). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 352, 1539-1549.

Albert, NM (2008). Îmbunătăţirea aderenţei la medicamente în bolile cardiovasculare cronice. Crit Care Nurse, 28(5), 54-64. [Quiz, Crit Care Nurse 2008;28(5):65.]

Albert, NM, Buchsbaum, R., & Li, J. (2007). Studiu randomizat al efectului educaţiei video asupra utilizării asistenţei medicale pentru insuficienţă cardiacă, simptome şi comportamente de autoîngrijire. Patient Educ Couns, 69, 129-139.

Koelling, TM, Johnson, ML, Cody, RJ, et al. (2005). Educaţia la externare îmbunătăţeşte rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Tiraj, 111, 179-185.

Yamokoski, LM, Hasselblad, V., Moser, DK, et al. (2007). Predicţia respitalizării şi a decesului în insuficienţa cardiacă severă de către medici şi asistente ale studiului ESCAPE. J Card Fail, 13, 8-13.

Setoguchi, S. şi Stevenson, LW (2009). Spitalizări la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: cine şi de ce? J Am Coll Cardiol, 54, 1695-1702.

Mebazaa, A., Gheorghiade, M., Pina, IL, et al. (2008). Recomandări practice pentru managementul prespital şi precoce în spital al pacienţilor care prezintă sindroame de insuficienţă cardiacă acută. Crit Care Med, 36 (Suppl. 1), S129-S139.

O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta A, et al. (2010). Triajul după spitalizare cu insuficienţă cardiacă avansată: modelul de risc ESCAPE şi scorul de externare. J Am Coll Cardiol, 55: 872-878.

Stevenson, LW, Hellkamp, AS, Leier, CV şi colab. (2008). Schimbarea preferinţelor de supravieţuire după spitalizare cu insuficienţă cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol, 52, 1702-1708.

Goodlin, SJ (2009). Îngrijiri paliative în insuficienţa cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 54, 386-396.

Roccaforte, R., Demers, C., Baldassarre, F., et al. (2005). Eficacitatea programelor cuprinzătoare de management al bolii în îmbunătăţirea rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. O meta-analiză. Eur J Heart Fail, 7, 1133-1144.

Moser, DK şi Mann, DL (2002). Îmbunătăţirea rezultatelor în insuficienţa cardiacă: nu este neobişnuit dincolo de îngrijirea obişnuită. Circulation, 105, 2810-2812.

Russell, RO, Jr., Rackley, CE, Pombo, J., et al. (1970). Efectele creşterii umplerii ventriculare stângi. Presiunea la pacienţii cu infarct miocardic acut. J Clin Invest, 49, 1539-1550.

CAPITOLUL 44

# Managementul supraîncărcării de volum în insuficienţa cardiacă

Stephen S. Gottlieb

Supraîncărcarea de volum este una dintre cele mai frecvente şi importante probleme cu care se confruntă pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Retenţia de lichide este probabil cea mai frecventă manifestare a insuficienţei cardiace. În plus, exacerbările acute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică sunt adesea precipitate de supraîncărcare de volum. Chiar şi pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă au adesea simptome legate de starea fluidelor. Deşi tratamentul supraîncărcării cu lichide poate să nu rezolve (şi ar putea potenţial să agraveze) problema de bază, îmbunătăţeşte invariabil simptomele pacientului în mod substanţial.

Mulţi factori (cum ar fi dieta şi respectarea medicamentelor) influenţează starea lichidelor În timp ce, la majoritatea pacienţilor, diureza eficientă este simplă, în condiţii refractare la terapia standard, gestionarea lichidelor poate fi complicată şi potenţial dăunătoare. Diureza poate duce la anomalii electrolitice şi, în consecinţă, aritmii. Depleţia intravasculară poate provoca hipotensiune arterială, în special la pacienţii cărora li se administrează inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau antagonişti ai receptorilor angiotensinei II. Activarea neurohormonală poate fi precipitată şi de diuretice. Poate cea mai importantă este însă disfuncţia renală care poate fi cauzată de terapia diuretică.

Diureza este mai dificil de realizat atunci când funcţia renală se înrăutăţeşte. Creşterea dozelor de diuretice poate duce la un nivel crescut al creatininei serice cu un volum urinar suplimentar mic, în special la pacienţii foarte bolnavi (vezi capitolul 43). În plus, deteriorarea funcţiei renale prefigurează un prognostic deosebit de prost. Chiar şi o uşoară

creştere a nivelului creatininei serice este predictivă pentru un risc crescut de mortalitate.1 Din fericire, sunt dezvoltate noi medicamente şi intervenţii care pot îmbunătăţi capacitatea de a controla în siguranţă şi eficient starea lichidelor pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.

Diversele diuretice, locuri de acţiune, doze şi farmacocinetice sunt enumerate în Tabelul 44-1. Aceste date sunt disponibile pe scară largă. Acest capitol oferă elementele de bază ale terapiei standard şi discută abordări experimentale şi inovatoare pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă refractară.

TIPURI DE DIURETICE

Diuretice de ansă

Diureticele de ansă sunt în general considerate terapie diuretică de primă linie. Sunt eficiente şi bine tolerate. Deşi nivelurile ridicate atinse prin administrare intravenoasă rapidă pot provoca ototoxicitate, această complicaţie este rară şi poate fi prevenită printr-o administrare mai lentă.2

De îngrijorare au fost posibilele efecte directe şi indirecte ale furosemidului asupra miocardului. Dozele mari de diuretice au fost asociate în mod constant cu un rezultat mai rău.3 Nu se ştie, totuşi, dacă acest lucru se datorează faptului că indivizii afectaţi sunt cei mai bolnavi sau dacă dozele au consecinţe adverse.

Având în vedere importanţa diurezei eficiente asupra simptomelor, cea mai frecventă problemă este probabil subdozarea acestor medicamente. Pe măsură ce filtrarea glomerulară scade, trebuie utilizate doze mai mari. Acest lucru se datorează faptului că diureticele de ansă sunt secretate în tubul proximal şi acţionează din partea luminală a ansei lui Henle. Astfel, poate fi necesar să se administreze doze de furosemid mai mari de 200 mg.

FENa+ (Max, %), efect natriuretic maxim (excreţie fracţionată maximă de sodiu filtrat); GFR, rata de filtrare glomerulară; IV, intravenos.

Adaptare după Gottlieb SS. Diuretice. În Hosenpud JD, Greenberg B, editori. Insuficienţa cardiacă congestivă: fiziopatologie, diagnostic şi abordare cuprinzătoare a managementului. Philadelphia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins.

O

C

3 nr

<

o

O-

tu

3

J) c

**3**

(GFR) este sub aproximativ 30 ml/min, o apariţie frecventă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În plus, tiazidele provoacă o scădere mai mare a potasiului decât diureticele de ansă pentru aceeaşi cantitate de diureză.14

Spironolactona nu este, de asemenea, un diuretic puternic. Funcţionează la capătul distal al tubului contort distal şi al ductului colector cortical, unde acţionează ca un inhibitor competitiv la receptorul de aldosteron. Spironolactona blochează resorbţia distală a sodiului. Spironolactona şi alţi agenţi care economisesc potasiul sunt diuretice slabe, deoarece livrarea distală de sodiu este scăzută în stare normală. Prin urmare, sunt rareori eficiente ca agent unic la pacienţii care au nevoie de diureză.

Spironolactona în doze mici este folosită în mod obişnuit nu din cauza efectelor sale diuretice, ci pentru că beneficiul său este presupus a fi rezultatul acţiunilor cardiace directe.15 Inhibarea aldosteronului este importantă (cel puţin la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă) datorită rolului său în remodelarea miocardică şi fibroza vasculară,10-17 afectarea vasculară,18 disfuncţia baroreceptorului şi lipsa prereceptorului miocardic al miocardiei19.

Există date care sugerează că torsemidul, dar nu furosemidul, poate bloca sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Acest lucru ar putea duce apoi la mai puţină fibroză cardiacă şi remodelare miocardică.4 Într-un studiu pe animale, torsemidul a suprimat fibroza ventriculară stângă, nivelurile proteinei miocardice ale factorului de creştere transformator, colagen III şi aldosteron sintetaza şi a îmbunătăţit rata de supravieţuire până la nivelul de control, dar furosemidul nu a făcut-o. Studiul clinic nerandomizat, rezultatele cu torsemidul au fost mai bune.7 Concluziile din aceste studii trebuie totuşi temperate cu unele preocupări. Studiile pe animale nu imită utilizarea clinică, iar studiul uman a fost doar o analiză observaţională. Chiar dacă există diferenţe între agenţi, poate că utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA şi a p-blocantelor previne toxicitatea furosemidului. Datorită utilizării obişnuite a furosemidului foarte ieftin, este clar că până la prezentarea unei dovezi definitive, diureza cu furosemid va fi necesară şi va continua.

COMBINAŢIE DE DIURETICE

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă mai avansată, reabsorbţia tubului distal poate limita eficacitatea diureticelor de ansă. La astfel de pacienţi, combinaţia de agenţi poate fi suficient de puternică pentru a permite diureza. În special, combinaţia de metolazonă

**652 şi diureticele de ansă s-au dovedit a fi foarte eficiente. Din cauza farmacocineticii metolazonei, totuşi, nu trebuie aşteptat imediat un efect I. Această combinaţie poate duce la risipirea puternică a potasiului, iar medicul trebuie să monitorizeze cu atenţie nivelurile de potasiu şi să abordeze orice hipokaliemie rezultată.**

CH 44 În plus faţă de efectele sale benefice în ceea ce priveşte mortalitatea (care se crede că nu este secundară economisirii potasiului), spironolactona poate fi utilizată pentru a menţine concentraţiile de potasiu seric. Când este utilizat în combinaţie cu alte diuretice, poate potenţa efectele diureticului de ansă, ajutând în acelaşi timp la controlul pierderii de potasiu. Dozele pentru efectele diuretice şi de economisire a potasiului sunt mai mari (50 până la 100 mg/zi) decât cele dovedite a fi benefice în Studiul randomizat de evaluare al aldactonei (RALES) (25 mg/zi; vezi capitolul 45).15

EXTENSIUNEA DIUREZEI

**FIGURA 44-1 Monitorizarea emodinamică a H cu ajutorul unui cateter arterial pulmonar nu s-a dovedit a îmbunătăţi rezultatele la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă. Această ilustraţie arată proporţia cumulată de pacienţi care contribuie la fiecare rezultat numeric posibil pentru numărul de zile în care nu au murit nici nu au fost spitalizaţi în cele 180 de zile posibile de urmărire. Partea extremă din stânga a curbei reprezintă decesele timpurii; s-a considerat că pacienţii au supravieţuit 180 de zile dacă au trăit 6 luni fără respitalizare. Curbele pentru cele două grupuri sunt practic identice. PAC, cateter de arteră pulmonară. (Din Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Studiu de evaluare a insuficienţei cardiace congestive şi a eficacităţii cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. JAMA 2005;294:1625-1633.)** **Copyright © (2011) Asociaţia Medicală Americană. Toate drepturile rezervate.**

Datele studiului au ridicat speranţa că măsurarea peptidei natriuretice de tip B (BNP) sau a peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B (NT-proBNP) poate fi utilă în evaluarea stării fluidelor (vezi şi capitolul 37). Se sugerează ca o valoare normală (sau cea mai bună valoare pentru un pacient individual) să permită ajustarea optimă a stării fluidelor fiecărui pacient. Ca şi în cazul monitorizării hemodinamice, promisiunea unor rezultate mai bune nu a fost dovedită definitiv. Au apărut rezultate mai bune în studiile randomizate care evaluează impactul urmăririi NT-proBNP sau BNP. Interesant, totuşi, dozele de beta-blocare şi inhibarea ECA sunt crescute în aceste studii, sugerând că nu peptida natriuretică, ci atenţia acordată pacienţilor la doze dovedite de medicamente, este importantă.- Deşi peptidele natriuretice sunt clar prognostice (aşa cum s-a discutat în altă parte), dificultatea de a le folosi pentru a trata pacienţii individuali poate fi legată parţial de factori multipli care influenţează concentraţia de umplere.

RISCURI CU DIUREZA

Cele mai evidente riscuri ale diurezei sunt hipokaliemia şi aritmiile ventriculare consecutive. Diureza rapidă şi modificarea potasiului care apare adesea odată cu spitalizarea par să crească riscul de aritmii care pot pune viaţa în pericol. Mai puţin îngrijorătoare, dar adesea foarte deranjante pentru pacient, sunt durerile musculare, care pot apărea cu hipokaliemie.

Riscul de epuizare a potasiului este frecvent deoarece atunci când un diuretic creşte livrarea de sodiu în tubul renal distal, potasiul este excretat pe măsură ce sodiul este reabsorbit. Activarea neurohormonală poate contribui în continuare la efectele hipokaliemice ale diureticelor. Pentru a complica şi mai mult problema, totuşi, sunt factori care ar putea duce la retenţia de potasiu.

Deoarece majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă primesc inhibitori ai ECA care economisesc potasiu şi primesc frecvent spironolactonă, este dificil de prezis cum va răspunde concentraţia de electroliţi a unui individ la un diuretic. Funcţia renală, activarea neurohormonală şi variabilitatea individuală afectează toate

Reţeta frecventă de potasiu la pacienţii care primesc diuretice de ansă sau instrucţiunile de a consuma alimente bogate în potasiu pot duce la probleme grave.28 Chiar şi înlocuitorii de sare (care conţin frecvent potasiu) pot provoca hiperkaliemie la un pacient care primeşte agenţi care economisesc potasiu. Din aceste motive, electroliţii trebuie monitorizaţi cu atenţie la toţi pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă risipesc adesea magneziu şi au depleţie de magneziu.29 Necesitatea şi eficacitatea înlocuirii magneziului sunt totuşi mai puţin sigure decât cele ale potasiului. Concentraţiile serice de magneziu nu reflectă în mod adecvat depozitele de ţesuturi, iar înlocuirea orală este rareori eficientă. Deşi concentraţiile scăzute de magneziu sunt predictive pentru un rezultat mai rău,30 nu se ştie dacă aceasta este direct secundară epuizării magneziului sau reflectă alte anomalii. În prezent, puţine date indică necesitatea înlocuirii orale cronice cu magneziu.

Diureticele provoacă şi alte anomalii metabolice. Reabsorbţia bicarbonatului (cu alcaloză metabolică ulterioară) şi scăderea excreţiei serice de acid uric (cu gută în consecinţă şi posibil modificarea concentraţiei de radicali liberi) pot duce la anomalii importante clinic. Hiponatremia apare adesea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Este de obicei secundar supraîncărcării totale de lichide corporale, nu epuizării sodiului31 şi reflectă stimularea sistemelor vasopresină şi renină-angiotensină.32 Deşi hiponatremia cronică este prognostică,33 nu există dovezi concludente că este periculoasă şi trebuie tratată.

Diureticele conduc în mod clar la activarea neurohormonală, care poate avea consecinţe dăunătoare. De exemplu, activitatea reninei plasmatice şi concentraţiile plasmatice ale angiotensinei II cresc la pacienţii cu insuficienţă cardiacă după terapia diuretică.34-35 Pacienţii cu concentraţii normale de catecolamine, aldosteron sau activitate de renina plasmatică demonstrează creşteri ale acestor concentraţii după diureză. dar concentraţiile

cresc pe măsură ce se apropie greutatea uscată şi se livrează mai puţin sodiu în tubul renal.37

După cum sa discutat anterior, există sugestii că furosemidul (şi poate alte diuretice de ansă) ar putea fi dăunătoare direct. În plus faţă de importanţa prognostică a dozei de diuretic (care ar putea reflecta doar severitatea bolii), un studiu pe animale a demonstrat rezultate mai proaste cu furosemid într-un model de stimulare a insuficienţei cardiace. Nu numai că furosemidul a condus la activarea axei renină-angiotensină-aldosteron, dar şi animalele cu insuficienţă cardiacă care au primit medicament activ au demonstrat mai multă dilatare cardiacă şi înrăutăţirea ratei de supravieţuire (Figura 44-2).38

Deşi efectele benefice ale antagonismului neurohormonal sugerează că activarea de către diuretice poate fi dăunătoare, diureza adecvată este obligatorie deoarece oferă ameliorarea simptomelor. Consecinţele adverse ale diurezei, fie că sunt secundare activării neurohormonale sau epuizării electroliţilor, trebuie tratate direct după o diureză adecvată. Cu toate acestea, numeroasele moduri posibile prin care diureticele pot provoca rezultate mai proaste sugerează, de asemenea, că medicii ar trebui să ia în considerare întotdeauna oprirea diureticelor atunci când este posibil.

REZISTENTA SI MANAGEMENTUL DIURETIC

Una dintre limitele inerente ale diureticelor este că ele realizează pierderea de apă prin excreţia de solut în detrimentul filtrării glomerulare, cu activarea sistemelor neurohormonale care limitează în cele din urmă eficacitatea diureticelor. În

subiecţii normali, magnitudinea natriurezei după o anumită doză de diuretic scade în timp, ceea ce este cunoscut sub numele de „fenomenul de frânare" (Figura 44-3).

Amploarea efectului natriuretic al diureticelor puternice de ansă poate fi, de asemenea, scăzută la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, în special pe măsură ce insuficienţa cardiacă progresează. Deşi biodisponibilitatea acestor diuretice nu este în general mai scăzută în insuficienţa cardiacă, potenţiala întârziere a ratei lor de absorbţie poate duce la niveluri maxime de medicament în lumenul tubular din ansa ascendentă a lui Henle, care sunt insuficiente pentru a induce natriureza maximă. Utilizarea formulărilor intravenoase sau a dozelor mai mari poate elimina această problemă.

Chiar şi în cazul administrării intravenoase, se observă o deplasare spre dreapta a curbei doză-răspuns între concentraţia de diuretic din lumenul tubular şi efectul său natriuretic în insuficienţa cardiacă (Figura 44-4). În plus, efectul maxim este mai scăzut în insuficienţa cardiacă. Această deplasare spre dreapta a fost denumită „rezistenţă la diuretic" şi are probabil mai multe cauze, pe lângă fenomenul de frânare descris anterior. În primul rând, majoritatea diureticelor de ansă, cu excepţia torsemidului, sunt medicamente cu acţiune

scurtă. În consecinţă, după o perioadă de natriureză, concentraţia de diuretic în plasmă şi lichidul tubular scade sub pragul diuretic. În această situaţie, reabsorbţia renală a sodiului nu mai este inhibată şi apare o perioadă de retenţie antinatriureză sau postdiuretică de clorură de sodiu (NaCl). Dacă aportul alimentar de NaCl este moderat până la excesiv, retenţia postdiuretică de NaCl poate depăşi natriureza iniţială la pacienţii cu activare excesivă a sistemului nervos adrenergic şi a sistemului renină-angiotensină. Această observaţie formează raţiunea pentru administrarea diureticelor cu acţiune scurtă de mai multe ori pe zi sau prin perfuzie constantă pentru a obţine o pierdere zilnică consistentă de sare şi apă. În al doilea rând, răspunsul renal la peptidele natriuretice endogene se pierde pe măsură ce insuficienţa cardiacă avansează. În al treilea rând, diureticele cresc livrarea de substanţe dizolvate către segmentele distale ale nefronului, ceea ce face ca celulele epiteliale să sufere atât hipertrofie, cât şi hiperplazie.

CONDIŢII REFRACTARE

La pacienţii ale căror afecţiuni sunt refractare la diureticele orale, diureticele intravenoase de ansă pot fi eficiente. Prin atingerea unor concentraţii serice mai mari, astfel de pacienţi pot obţine

CH 44

Adaptare cronică Fenomen de frânare

Aportul alimentar de Na

(140 mmol/zi)

Adaptare pe termen scurt

Retenţie post-diuretică de NaCl

DDDDDD

Timp (perioada de 6 ore)

**FIGURA 44-3 Efectele diureticelor asupra excreţiei urinare de sodiu (Na) şi a volumului lichidului extracelular. Graficul principal: Efectele unui diuretic de ansă asupra excreţiei urinare de sodiu (UNaV). Batoanele reprezintă perioade de 6 ore înainte (în bilanţul de sodiu) şi după doze de diuretic de ansă (D). Linia punctată indică aportul alimentar de sodiu. Porţiunea roşie solidă a barelor deschise indică cantitatea cu care excreţia de sodiu depăşeşte aportul în timpul natriurezei. Zona umbrită roz indică cantitatea de echilibru pozitiv al sodiului după ce efectul diuretic a dispărut. Bilanţul net de sodiu pe parcursul a 24 de ore este diferenţa dintre zona umbrită roz (retenţie postdiuretică de clorură de sodiu [NaCl]) şi batoane (natriureză indusă de diuretice). Adaptarea cronică este indicată de efecte natriuretice de vârf progresiv mai mici („fenomenul de frânare") şi este oglindită de o revenire la echilibrul neutru. Inset: Efectul unui diuretic asupra greutăţii corporale. Reţineţi că starea de echilibru este atinsă în 6 până la 8 zile, în ciuda administrării continue de diuretice. (Din Mann DL. Management of heart failure with a reduced ejection fraction. În Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al, editori. Braunwald's heart disease, Philadelphia, 2008, Elsevier, Figura 25-12.)**

**FIGURA 44-4 Curbele doză-răspuns pentru diureticele de ansă. A, Excreţia fracţionată de sodiu (Na) (FE^) în funcţie de concentraţia diureticului de ansă. În comparaţie cu pacienţii normali, pacienţii cu insuficienţă renală cronică (IRC) manifestă o deplasare spre dreapta a curbei, ca urmare a secreţiei diuretice afectate. Răspunsul maxim este păstrat atunci când este exprimat ca FE^ dar nu când este exprimat ca excreţie absolută de sodiu. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă (IC) demonstrează o deplasare spre dreapta şi în jos, chiar şi atunci când răspunsul este exprimat ca FE^ şi, prin urmare, sunt relativ rezistenţi la diuretice. B, Comparaţia răspunsului la dozele intravenoase şi orale de diuretice de ansă la subiecţii normali şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Biodisponibilitatea diureticului este demonstrată pentru pacienţii normali şi cu insuficienţă cardiacă. Pragul natriuretic necesar producerii unei diureze este prezentat la subiecţii normali (linie punctată) şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (linie continuă). La un individ normal, o doză orală poate fi la fel de eficientă ca o doză intravenoasă, deoarece biodisponibilităţile diureticelor (aria de sub curbă) care sunt peste pragul natriuretic pentru diureticele intravenoase şi orale sunt aproximativ egale. Cu toate acestea, dacă pragul natriuretic creşte la un pacient cu insuficienţă cardiacă, atunci doza orală poate să nu producă un nivel seric suficient de mare pentru a provoca natriureză semnificativă. CHF, insuficienţă cardiacă congestivă. (Din Mann DL. Management of heart failure with a reduced**

**ejection fraction. În Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al, editori. Braunwald's heart disease, Philadelphia, 2008, Elsevier, Figura 25-13.)**

diureză adecvată. Unii medici folosesc picături intravenoase de diuretice de ansă39, deşi dozele mari de agenţi pot fi la fel de eficiente.40 Doza optimă şi mijloacele de administrare a diureticelor de ansă au fost evaluate recent în studiul Diuretic Optimal Strategy Evaluation in Acute Heart Failure (DOSE) (ClinicalTrials.gov), sponsorizat de National Heart Identifier, sponsorizat de NCT00577: Lung, and Blood Institute.403 Rezultatele iniţiale ale studiului DOSE au demonstrat că dozarea în bolus Q12 ore şi perfuzia continuă par a fi echivalente în ceea ce priveşte ameliorarea simptomelor, modificările funcţiei renale şi măsurile de congestie. Deşi terapia cu doze mari (2,5 x doza orală administrată IV) nu a fost superioară dozei mici (1 x doza orală administrată IV) pe baza obiectivului principal de eficacitate al ameliorării simptomelor globale pe parcursul a 72 de ore, doza mare a fost asociată cu îmbunătăţiri în rezoluţia dispneei a semnelor şi simptomelor de congestie, pierderea netă de lichid şi scăderea mai mare a NTproBNP, echilibrul potenţial al funcţiei renale s-a înrăutăţit. braţul cu doză mare, deşi aceste diferenţe de funcţie renală au fost tranzitorii şi nu au persistat până la externare sau în ziua 60.40a Când diureticele, singure sau în combinaţie, nu sunt adecvate, totuşi, există numeroase alte tehnici care pot fi încercate.

În primul rând, clinicienii ar trebui să investigheze posibilele cauze reversibile. Obstrucţia prostatică sau altă obstrucţie mecanică poate fi trecută cu vederea la un pacient cu insuficienţă cardiacă severă. Agenţii nefrotoxici trebuie, de asemenea, eliminaţi. În acest sens, este important să interogăm pacientul cu privire la utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează negativ funcţia renală. În special, potenţialul advers al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) este subapreciat. Funcţia renală la pacienţii cu insuficienţă cardiacă poate fi dependentă de prostaglandine renale. Chiar şi la indivizi normali, combinaţia de diuretice şi aspirină poate duce la scăderea RFG.41 La pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă, chiar şi o singură doză de indometacină poate scădea semnificativ RFG.42 Tiazolidindionele sensibilizante la insulină au fost, de asemenea, legate de creşterea retenţiei de lichide la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, deşi semnificaţia clinică a acestei descoperiri nu este cunoscută. S-a sugerat că tiazolidindionele activează expresia receptorului y activat de proliferator în ductul colector renal, ceea ce îmbunătăţeşte expresia canalelor de sodiu epiteliale de la suprafaţa celulară. Mai mult, studiile la bărbaţi sănătoşi au arătat că pioglitazona stimulează activitatea reninei plasmatice care poate contribui la creşterea retenţiei de sodiu. Cu toate acestea, nu este clar dacă lichidul reţinut la aceşti pacienţi este intravascular.

Agenţi inotropi (vezi capitolul 43)

Deoarece cauza de bază a diurezei inadecvate este adesea perfuzia renală insuficientă secundară (direct sau indirect) debitului cardiac scăzut, suportul inotrop este adesea folosit

pentru a efectua diureza la un pacient cu insuficienţă cardiacă refractară. Într-adevăr, inotropii s-au dovedit că îmbunătăţesc fluxul sanguin renal, dar nu neapărat mai mult decât inhibitorii ECA.43 Interesant este că într-un studiu mic, milrinona a crescut diureza numai la pacienţii cu o concentraţie a creatininei serice mai mică de 2 mg/dL44; aceasta sugerează că fluxul sanguin renal îmbunătăţit nu duce la diureză suplimentară la unii pacienţi sau că fluxul sanguin renal nu creşte la anumiţi pacienţi.

Rezultatele unui studiu prospectiv de milrinonă intravenoasă pentru exacerbarea insuficienţei cardiace cronice (OPTIME) au arătat că suportul inotrop acut nu îmbunătăţeşte neapărat rezultatele la pacienţii internaţi într-un spital pentru insuficienţă cardiacă (Figura 44-5).45 Acest lucru a fost valabil chiar şi pentru pacienţii cu concentraţii BUN în cel mai mare quartil. În mod similar, milrinona nu a scăzut numărul de pacienţi cu 25% sau mai mult înrăutăţirea funcţiei renale.46 Cu toate acestea, se presupune, în general, că creşterea debitului cardiac ameliorează diureza la un pacient cu insuficienţă cardiacă severă; dovezile anecdotice susţin utilizarea dobutaminei şi milrinonei la pacienţii cu diureză inadecvată secundară insuficienţei cardiace.

Agenţi dopaminergici

Dopamina (la doze mici, cum ar fi 2 până la 5 gg/kg/min) şi alţi agenţi dopaminergici au fost frecvent utilizaţi pentru a creşte fluxul sanguin renal, funcţia renală şi diureza. Deoarece blocarea receptorului dopamină-1 duce la creşterea fluxului plasmatic renal, este logic ca astfel de agenţi să funcţioneze. Într-un studiu pe 120 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă, dopamină în doză mică a crescut clearance-ul creatininei de la 35,6 ± 11,6 ml/min la 48,8 ± 12,3 ml/min.47 Un efect inotrop ar putea duce la o RFG îmbunătăţită.48 Cu toate acestea, mulţi cercetători au pus sub semnul întrebării utilitatea clinică a dopaminei, a dopazei şi a dopazei mici, administrate49. reducerea incidenţei şi severităţii insuficienţei renale la pacienţii în stare critică nu a evidenţiat nicio îmbunătăţire a ratelor de deces sau insuficienţă renală.50

Alţi agenţi dopaminergici au fost, de asemenea, mai puţin benefici decât se presupunea odinioară. Un studiu al agentului dopaminergic ibopamină a evidenţiat o mortalitate crescută.51 Nu a fost raportat niciun efect asupra funcţiei renale în acel studiu. Într-un alt studiu, funcţia renală sa îmbunătăţit uşor la 10 pacienţi cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată.52 Fenoldopam, un agent dopaminergic disponibil pentru tratarea crizei hipertensive, a demonstrat doar efecte renale minore. Funcţia renală a fost raportată într-un studiu53 să se îmbunătăţească în comparaţie cu nitroprusiatul la pacienţii cu urgenţă hipertensivă; cu toate acestea, într-un alt studiu, RFG nu s-a îmbunătăţit, chiar dacă fluxul sanguin renal a crescut.54

Ultrafiltrare şi dializă

Ultrafiltrarea şi alte forme de dializă pot fi utile pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă refractară şi au fost susţinute de unii experţi pentru o utilizare şi mai largă. Spre deosebire de hemodializa convenţională, ultrafiltrarea elimină apa, sodiul şi substanţele dizolvate

moleculare mici şi medii nelegate de proteine. Un sistem face posibilă realizarea acestui lucru cu catetere periferice.

Studiile au demonstrat în mod clar fezabilitatea îndepărtării fluidului cu ultrafiltrare (deşi accesul intravenos periferic adecvat poate fi dificil de realizat). Cel mai mare studiu randomizat până în prezent (Ultrafiltration versus IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure [UNLOAD]) a demonstrat că a fost posibilă îndepărtarea în siguranţă a unor cantităţi mari de lichid.55 Cu toate acestea, rămâne întrebarea dacă ultrafiltrarea este mai sigură decât diureticele obişnuite sau duce la un rezultat mai bun.

Rezultatele micilor studii preliminare au sugerat că ultrafiltrarea ar putea duce la mai puţină activare neurohormonală. Într-un studiu pe 16 pacienţi, activitatea reninei plasmatice şi concentraţiile de norepinefrină şi aldosteron au scăzut cu ultrafiltrare, dar nu şi cu furosemid. În plus, pierderea în greutate a persistat la pacienţii care au primit ultrafiltrare.56 Dacă ultrafiltrarea ar putea duce la mai puţine disfuncţii renale şi mai multă pierdere în greutate, cu siguranţă ar fi utilă pentru cei mai bolnavi pacienţi. Cu toate acestea, studiile ulterioare nu au demonstrat că există un beneficiu.

Într-o analiză a utilizării clinice a ultrafiltraţiei la un centru, disfuncţia renală a fost frecventă.57 În plus, un studiu randomizat încrucişat nu a evidenţiat diferenţe între subiecţii care au primit furosemid şi cei care au primit ultrafiltrare.58 Chiar şi în UNLOAD, incidenţa agravării concentraţiei creatininei a apărut mai mare la pacienţii care au primit ultrafiltrare. mai puţine spitalizări repetate, decât cele cu diuretice. Cu toate acestea, pacienţii au pierdut şi mai mult lichid prin ultrafiltrare, ceea ce ridică îngrijorarea că diureza convenţională mai eficientă ar fi dat aceleaşi rezultate.

În prezent, este rezonabil să se ia în considerare ultrafiltrarea pentru pacienţii cu supraîncărcare lichidă care au dificultăţi în a realiza diureza cu medicamentele convenţionale. Mai multe dovezi ale beneficiului trebuie colectate pentru a susţine utilizarea mai largă susţinută de unii experţi. În plus, utilizarea dializei poate fi adecvată la pacienţii care nu pot menţine atât euvolemia, cât şi funcţia renală.

Peptide natriuretice (vezi capitolul 18)

Acţiunile renale ale peptidelor natriuretice au fost discutate pe larg şi sunt investigate. Atât BNP, cât şi peptida natriuretică atrială (ANP) sunt active hemodinamic. Acestea provoacă vasodilataţie şi scad presiuni de umplere ventriculară; nesiritida (BNP uman recombinant) a fost aprobat în Statele Unite pentru tratamentul insuficienţei cardiace pe baza efectelor sale hemodinamice.59 După utilizarea pe scară largă, totuşi, au fost ridicate preocupări cu privire la efectele adverse şi majoritatea medicilor cred că sunt necesare mai multe informaţii.

În situaţia acută, ANP şi BNP sunt agenţi natriuretici şi diuretici eficienţi.60 Dacă aceşti agenţi au efecte similare în situaţii mai cronice, rămâne însă incert.61 Studiile sugerează că se poate dezvolta toleranţa la aceşti agenţi, poate ca urmare a modificărilor densităţii sau formei receptorului. Într-un studiu încrucişat al pacienţilor cu agravarea funcţiei renale şi insuficienţă cardiacă, nesiritida nu a avut efecte natriuretice, diuretice sau renale.62 Există rapoarte anecdotice de diureză eficientă; cu toate acestea, publicarea unor analize care demonstrează o disfuncţie renală mai mare şi o supravieţuire mai proastă în rândul pacienţilor cărora li se administrează nesiritide63-64 impune ca aceste medicamente să fie utilizate numai aşa cum este indicat de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA). Deoarece nu există indicaţii renale pentru medicament, acesta este rar util în practica clinică.

Alte peptide natriuretice sunt în curs de dezvoltare.65 Diferenţele dintre efectele hemodinamice (cum ar fi vasodilataţia) sau acţiunile renale ar putea face ca unii dintre aceşti agenţi să fie mai siguri sau mai eficienţi decât nesiritida.

Antagonişti de adenozină

Concentraţiile plasmatice de adenozină sunt crescute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.66 La aceşti pacienţi, adenozina poate scădea filtrarea glomerulară, acţiune care ar putea fi secundară dilataţiei vaselor postglomerulare67 sau efectelor vasoconstrictoare înainte de glomerul68. Poate că cele mai importante acţiuni ale adenozinei în rinichi sunt însă efectul său de feedback asupra tubulo-glomerului. O creştere acută a concentraţiei de sodiu în tubul proximal se alimentează înapoi pentru a scădea GFR prin macula densa; această relaţie este cunoscută sub denumirea de „tubuloglomerulară

**FIGURA 44-6 Antagoniştii de adenozină sunt investigaţi ca diuretice care îmbunătăţesc funcţia renală. Într-un studiu, adenozina A-| antagonistul BG9719 în combinaţie cu furosemid a crescut debitul de urină, păstrând în acelaşi timp rata de filtrare glomerulară (GFR). (De la Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. Importanţa prognostică a diferitelor definiţii ale agravării funcţiei renale în insuficienţa cardiacă congestivă. J Card Fail 2002;8:136-141.)**

feedback. ” 69 Adenozina constrânge arteriola aferentă prin intermediul receptorului de adenozină-1 (A1), ceea ce duce la scăderea filtrării glomerulare şi la o diureză mai mică.

S-a demonstrat că blocarea selectivă a receptorului A1 măreşte volumul urinei şi excreţia de sodiu.70 Unele studii sugerează, de asemenea, că blocarea receptorului A1 creşte RFG.71 Într-un studiu clinic timpuriu, antagonistul A1 de adenozină BG9719 a provocat o creştere dependentă de doză a producţiei de urină. Deşi furosemidul singur a provocat o diureză mare, adăugarea de BG9719 la furosemid nu numai că a provocat o creştere suplimentară, dar a prevenit şi scăderea clearance-ului creatininei asociat cu furosemid (Figura 44-6).

Studii recente ale unui alt receptor A1, rolofylline (KW-3902), susţin acţiunile lor benefice renale. Într-un studiu încrucişat, rolofilina a îmbunătăţit RFG.72 Într-un alt studiu, s-a observat utilitatea clinică.73 Cu toate acestea, în studiul pivot randomizat controlat cu placebo al antagonistului selectiv al receptorului de adenozină A1 KW-3902 pentru pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă acută şi supraîncărcare de volum pentru a evalua Efectul tratamentului asupra congestiei şi a funcţiei renale acute nu a îmbunătăţit comparaţie cu placebo. Mai mult, tratamentul cu rolofilină, 30 mg, nu a redus riscul de deces sau reinterne din motive cardiovasculare sau renale, care a fost obiectivul secundar al studiului. Principala îngrijorare cu aceşti agenţi este că blocarea receptorului de adenozină A1 ar putea provoca convulsii.

Antagonişti ai vasopresinei

S-a dezbătut importanţa vasopresinei ca cauză a hiponatremiei şi a retenţiei de lichide la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Se pare că funcţionează prin acvaporină, un canal de apă reglat de vasopresină în celulele ductului colector, care este excretat parţial în urină74 şi ale cărui niveluri sunt corelate cu concentraţiile de arginină vasopresină. Acvaporina urinară creşte la stabilirea unei încărcări hipertonice. Deşi s-au observat concentraţii crescute de vasopresină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, concentraţiile raportate nu au fost foarte mari.75 Cu toate acestea, la pacienţii hiponatremici, orice creştere trebuie considerată inadecvată, iar un antagonist ar putea fi teoretic un acvaretic eficient.

Antagoniştii vasopresinei au fost administraţi pacienţilor cu hiponatremie, dintre care mulţi au insuficienţă cardiacă. Aceşti agenţi pot inversa în mod clar hiponatremia76 şi, cel puţin în situaţia acută, pot provoca acvareza. De exemplu, o singură doză de conivaptan a provocat o creştere a acvariei în funcţie de doză, care

a fost asociată cu parametrii hemodinamici îmbunătăţiţi.77 Rezultatele unor studii mai prelungite sugerează totuşi că atât aportul crescut de apă, cât şi scăderea răspunsului la antagonistul vasopresinei ar putea limita efectele cronice ale acestor medicamente. De exemplu, antagonistul selectiv al vasopresinei-2 (V2) OPC-31260 a provocat doar efecte pe termen scurt la un model animal.78 Un alt antagonist selectiv V2, SR121463, a produs mai puţină excreţie urinară după 1 zi, deşi cantitatea a fost mai mare decât în cazul placebo. În studiile la om, scăderea în greutate apare precoce, dar această scădere pare să încetinească cu timpul.80

Cu toate acestea, se speră, pe baza studiilor pe animale81, că antagoniştii hormonului antidiuretic (ADH) pot provoca diureză fără activarea neurohormonală a diureticelor de ansă. Dacă da, rezultatul pe termen lung ar putea fi îmbunătăţit. Această posibilitate a fost testată cu tolvaptan în Studiul privind eficacitatea antagonismului vasopresinei în insuficienţa cardiacă cu tolvaptan (EVEREST), care a fost un studiu al situaţiilor combinate acute şi cronice. Deşi tolvaptanul a scăzut greutatea corporală şi a îmbunătăţit simptomatologia pacientului în situaţia acută82, nu a existat nicio îmbunătăţire a criteriului final compozit al mortalităţii sau al spitalizărilor (hazard ratio, 1,04; interval de încredere

95%, 0,95 până la 1,14; P = 0,55) la pacienţii cărora li s-a administrat medicamentul activ83. nu este aprobat pentru tratamentul insuficienţei cardiace.

CONCLUZIE

Majoritatea cazurilor de insuficienţă cardiacă congestivă pot fi gestionate cu mare succes cu medicamente diuretice standard. Dozele adecvate şi medicamentele multiple, dacă este necesar, pot atenua simptomele insuficienţei cardiace. Cu toate acestea, diureza este limitată la unii pacienţi din cauza înrăutăţirii funcţiei renale, care este un semn de prognostic slab. Pentru astfel de pacienţi, pot fi necesare abordări inovatoare. Din fericire, mai multe medicamente sunt dezvoltate pentru a rezolva această problemă. Se speră că aceste medicamente ar putea permite diureza, prevenind în acelaşi timp disfuncţia renală.

REFERINȚE

Gottlieb, SS, Abraham, W., Butler, J., et al. (2002). Importanţa prognostică a diferitelor definiţii ale agravării funcţiei renale în insuficienţa cardiacă congestivă. J Card Fail, 8, 136-141.

Howard, PA şi Dunn, MI (2001). Diureza agresiva pentru insuficienta cardiaca severa la varstnici. Cufăr, 119, 807-810.

Hasselblad, V., Gattis Stough, W., Shah, MR, şi colab. (2007). Relaţia dintre doza de diuretice de ansă şi rezultatele la o populaţie cu insuficienţă cardiacă: rezultatele studiului ESCAPE. Eur J Heart Fail, 9, 1064-1069.

Lopez, B., Querejeta, R., Gonzalez, A., et al. (2004). Efectele diureticelor de ansă asupra fibrozei miocardice şi a turnover-ului de colagen de tip I în insuficienţa cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 43, 2028-2035.

Veeraveedu, PT, Watanabe, K., Ma, M., et al. (2008). Efecte comparative ale Torsemidului şi furosemidului la şobolanii cu insuficienţă cardiacă. Biochem Pharmacol, 75, 649-659.

Kasama, S., Toyama, T., Hatori, T., et al. (2006). Efectele torsemidului asupra activităţii nervoase simpatice cardiace şi remodelării ventriculare stângi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Inima, 92, 1434-1440.

Cosin, J., & Diez, J. (2002). Investigaţii TORIC. Torsemid în insuficienţa cardiacă cronică: rezultatele studiului TORIC. Eur J Heart Fail, 4, 507-513.

Brater, DC, Day, B., Burdette, A., et al. (1984). Bumetanida şi furosemidul în insuficienţa cardiacă. Kidney Int, 26, 183-189.

Gottlieb, SS, Khatta, M., Wentworth, D., et al. (1998). Efectele diurezei asupra farmacocineticii diureticelor de ansă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Med, 104, 533-538.

Nomura, A., Yasuda, H., Minami, M., et al. (1981). Efectul furosemidului în insuficienţa cardiacă congestivă. Clin Pharmacol Ther, 30, 177-182.

Perloff, JK şi Roberts, WC (1972). Aparatul mitral: anatomie funcţională şi insuficienţă mitrală. Circulation, 46, 227-239.

Ramirez, A., & Abelmann, WH (1968). Efectele hemodinamice ale diurezei cu acid etacrinic. Arch Intern Med, 121, 320-326.

Licata, G., Di Pasquale, P., Parrinello, G., et al. (2003). Efectele furosemidului cu doze mari şi perfuziei cu soluţie salină hipertonică de volum mic în comparaţie cu o doză mare de furosemid ca bolus în insuficienţa cardiacă congestivă refractară: efecte pe termen lung. Am Heart J, 145, 459-466.

Morgan, DB, & Davidson, C. (1980). Hipokaliemie şi diuretice: o analiză a publicaţiilor 657. BMJ, 280, 905-908.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Evaluare aleatorie Aldactone I Studiu Investigatorii. N Engl J Med, 341, 709-717.

Brilla, CG, Matsubara, LS şi Weber, KT (1993). Tratamentul anti-aldosteron şi prevenirea fibrozei miocardice în hiperaldosteronismul primar şi secundar. J Mol Cell Cardiol, 25, 563-575.

Weber, KT şi Brilla, CG (1991). Hipertrofie patologică şi interstiţiu cardiac: 44

fibroza şi sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Tiraj, 83, 1849-1865.

Rocha, R., Chander, PN, Khanna, K., et al. (1998). Blocarea mineralocorticoizilor reduce leziunile vasculare la şobolanii hipertensivi predispuşi la accident vascular cerebral. Hipertensiune arterială, 31, 451-458.

MacFayden, RJ, Barr, CS şi Struthers, AD (1997). Blocarea aldosteronului reduce turnover-ul vascular al colagenului, îmbunătăţeşte variabilitatea ritmului cardiac şi reduce creşterea dimineţii devreme a ritmului cardiac la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Cardiovasc Res, 35, 30-34.

Kiyingi, A., Field, MJ, Pawlsel, CC, şi colab. (1990). Metolazonă în tratamentul insuficienţei cardiace congestive refractare severe. Lancet, 335, 29-31.

Binanay, C., Califf, RM, Hasselblad, V., et al. (2005). Studiu de evaluare a insuficienţei cardiace congestive şi a eficacităţii cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. JAMA, 294, 1625-1633.

22a.Bourge, RC, Abraham, WT, Adamson, PB, et al. (2008). Studiu controlat randomizat al unui monitor hemodinamic continuu implantabil la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată: studiul COMPASS-HF. J Am Coll Cardiol, 51, 1073-1079.

22b.Tallaj, JA, Singla, I., & Bourge, RC (2009). Monitoare hemodinamice implantabile. Heart Fail Clin, 5, 261-270.

Jourdain, P., Jondeau, G., Funck, F., et al. (2007). Terapia ghidată de peptide natriuretice din creier plasmatic pentru a îmbunătăţi rezultatul în insuficienţa cardiacă: studiul multicentric STARS-BNP. J Am Coll Cardiol, 49, 1733-1739.

Berger, R., Moertl, D., Peter, S., et al. (2010). Managementul intensiv al pacientului, ghidat de peptide natriuretice de tip N-terminal pro-B, în plus faţă de îngrijirea multidisciplinară în insuficienţa cardiacă cronică: un studiu pilot, prospectiv, randomizat cu 3 braţe. J Am Coll Cardiol, 55, 645-653.

Shah, KB, Nolan, MM, Rao, K., şi colab. (2007). Caracteristicile şi importanţa prognostică a concentraţiilor de NT-ProBNP la pacienţii în stare critică. Am J Med, 120, 1071-1077.

Taylor, JA, Christenson, RH, Rao, K., şi colab. (2006). Peptida natriuretică de tip B (BNP) şi peptida natriuretică de tip N-terminală pro B (NT-proBNP) sunt deprimate în obezitate, în ciuda presiunilor mai mari ale ventriculului stâng la capăt diastolic. Am Heart J, 152, 1071-1076.

Pelleg, A., Mitamura, H., Price, R., şi colab. (1989). Dinamica ionilor de potasiu extracelular şi aritmii ventriculare în inima caninului. J Am Coll Cardiol, 13, 941-950.

Packer, M., & Lee, WH (1986). Provocarea morţii subite hiper- şi hipokaliemice în timpul tratamentului cu şi retragerea inhibiţiei enzimei de conversie în insuficienţa cardiacă congestivă cronică severă. Am J Cardiol, 57, 347-348.

Abraham, AS, Meshulam, Z., Rosenmann, D., şi colab. (1988). Influenţa terapiei diuretice cronice asupra concentraţiilor de potasiu, magneziu şi calciu în ser, limfocite şi eritrocite. Cardiologie, 75, 17-23.

Gottlieb, SS, Baruch, L., Kukin, ML, et al. (1990). Importanţa prognostică a concentraţiilor serice de magneziu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 16, 827-831.

Anand, IS, Ferrari, R., Kalra, GS şi colab. (1989). Edem de origine cardiacă. Studii asupra apei corporale şi a sodiului, funcţiei renale, indici hemodinamici şi hormoni plasmatici în insuficienţa cardiacă congestivă netratată. Circulation, 80, 299-305.

Schrier, RW (2006). Retenţia de apă şi sodiu în tulburările edematoase: rolul vasopresinei şi aldosteronului. Am J Med, 119(7 Suppl. 1), S47-S53.

Lee, WH, & Packer, M. (1986). Importanţa prognostică a concentraţiei serice de sodiu şi modificarea acesteia prin inhibarea enzimei de conversie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă. Circulation, 73, 257-267.

Broqvist, M., Dahlstrom, U., Karlberg, BE, et al. (1989). Răspunsul neuroendocrin în insuficienţa cardiacă acută şi influenţa tratamentului. Eur Heart J, 10, 1075-1083.

Francis, GS, Benedict, C., Johnstone, DE, şi colab. (1990). Comparaţia activării neuroendocrine la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă cu şi fără insuficienţă cardiacă congestivă: un substudiu al Studiilor privind disfuncţia ventriculară stângă (SOLVD). Circulaţie, 82, 1724-1729.

Verho, M., Heintz, B., Nelson, K., şi colab. (1985). Efectele piretanidei asupra metabolismului catecolaminelor, activităţii reninei plasmatice şi aldosteronului plasmatic: un studiu dublu-orb versus furosemid la voluntari sănătoşi. Curr Med Res Opin, 7, 461-467.

Knight, RK, Miall, PA, Hawkins, LA, et al. (1979). Relaţia dintre concentraţia plasmatică de aldosteron şi tratamentul diuretic la pacienţii cu boli cardiace severe. Br Heart J, 42, 316-325.

McCurley, JM, Hanlon, SU, Wei, SK, et al. (2004). Furosemid şi progresia disfuncţiei ventriculare stângi în insuficienţa cardiacă experimentală. J Am Coll Cardiol, 44, 1301-1307.

Dormans, TP, van Meyel, JJ, Gerlag, PG şi colab. (1996). Eficacitatea diuretică a furosemidului în doze mari în insuficienţa cardiacă severă: injectare în bolus versus perfuzie continuă. J Am Coll Cardiol, 28, 376-382.

Aaser, E., Gullestad, L., Tollofsrud, S., et al. (1997). Efectul injectării în bolus faţă de perfuzia continuă de furosemid asupra diurezei şi activării neurohormonale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă severă. Scand J Clin Lab Invest, 57, 361-367.

40a.Stiles, S. Cum se face diureza în IC acută: strategiile de dozare obţin o bază de dovezi http://www. theheart.org/article/1058939.do. 2010 (accesat la 23.03.10).

Multher, RS, Potter, DM şi Bennett, WM (1981). Depresia indusă de aspirină a ratei de filtrare glomerulară la oamenii normali: rolul echilibrului de sodiu. Ann Intern Med, 94, 317-321.

Gottlieb, SS, Robinson, S., Krichten, CM, et al. (1992). Răspunsul renal la indometacină în insuficienţa cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 70, 890-893.

LeJemtel, TH, Maskin, CS, Mancini, D., et al. (1985). Efecte hemodinamice sistemice şi regionale ale captoprilului şi milrinonei administrate singure şi concomitente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 72, 364-369.

Kanda, M., Yasuda, S., Goto, Y., et al. (1999). Efectul diuretic al inhibitorilor de fosfodiesteraza depinde de funcţia renală iniţială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 83, 1274-1277.

Cuffe, MS, Califf, RM, Adams, KF, Jr., şi colab. (2002). Milrinona intravenoasă pe termen scurt pentru exacerbarea acută a insuficienţei cardiace cronice: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1541-1547.

Klein, L., Massie, BM, Leimberger, JD, et al. (2008). Pentru anchetatorii OPTIME-CHF. Admiterea sau modificările funcţiei renale în timpul spitalizării pentru agravarea insuficienţei cardiace prezic supravieţuirea după externare: rezultate din rezultatele unui studiu prospectiv de milrinonă intravenoasă pentru exacerbarea insuficienţei cardiace chonice (OPTIME-CHF). Circ Heart Fail, 1, 25.

Varriale, P., & Mossavi, A. (1997). Beneficiul dopaminei în doză mică în timpul diurezei viguroase pentru insuficienţa cardiacă congestivă asociată cu insuficienţa renală: protejează funcţia renală? Clin Cardiol, 20, 627-630.

Hoogenberg, K., Smit, AJ şi Girbes, AR (1998). Efectele dopaminei în doză mică asupra hemodinamicii renale şi sistemice în timpul perfuziei incrementale de norepinefrină la voluntari sănătoşi. Crit Care Med, 26, 260-265.

Vargo, DL, Brater, DC, Rudy, DW şi colab. (1996). Dopamina nu intensifică natriureza indusă de furosemid la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Soc Nephrol, 7, 1032-1037.

Kellum, JA şi Decker, JM (2001). Utilizarea dopaminei în insuficienţa renală acută: o metaanaliză. Crit Care Med, 29, 1526-1531.

Hampton, JR, van Veldhuisen, DJ, Kleber, FX şi colab. (1997). Studiu randomizat al efectului ibopaminei asupra supravieţuirii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă avansată. Al doilea studiu prospectiv randomizat al ibopaminei privind mortalitatea şi eficacitatea investigatorilor (PRIME II). Lancet, 349, 971-977.

Lieverse, AG, van Veldhuisen, DJ, Smit, AJ şi colab. (1995). Efectele hemodinamice renale şi sistemice ale ibopaminei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă uşoară până la moderată. J Cardiovasc Pharmacol, 25, 361-367.

Shusterman, NH, Elliott, WJ şi White, WB (1993). Fenoldopam, dar nu nitroprusiatul, îmbunătăţeşte funcţia renală la pacienţii cu hipertensiune severă cu insuficienţă renală. Am J Med, 95, 161-168.

Mathur, VS, Swan, SK, Lambrecht, LJ şi colab. (1999). Efectele fenoldopamului, un agonist selectiv al receptorilor dopaminergici, asupra hemodinamicii sistemice şi renale la subiecţii normotensivi. Crit Care Med, 27, 1832-1837.

Costanzo, MR, Guglin, ME, Saltzberg, MT, şi colab. (2007). Ultrafiltrare versus diuretice intravenoase pentru pacienţii internaţi pentru insuficienţă cardiacă acută decompensată. J Am Coll Cardiol, 49, 675-683.

Agostoni, P., Marenzi, G., Lauri, G., et al. (1994). Îmbunătăţirea susţinută a capacităţii funcţionale după îndepărtarea lichidului corporal cu ultrafiltrare izolată în insuficienţa cardiacă cronică: eşecul furosemidului de a oferi acelaşi rezultat. Am J Med, 96, 191-199.

Liang, KV, Hiniker, AR, Williams, AW şi colab. (2006). Utilizarea unui nou dispozitiv de ultrafiltrare ca strategie de tratament pentru insuficienţa cardiacă rezistentă la diuretice, refractară: experienţă clinică iniţială într-un singur centru. J Card Fail, 12, 707-714.

Rogers, HL, Marshall, J., Bock, J., şi colab. (2008). Un studiu randomizat, controlat al efectelor renale ale ultrafiltraţiei în comparaţie cu furosemidul la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată. J Card Fail, 14, 1-5.

Comitetul de Publicare pentru Investigatorii VMAC (Vasodilataţie în Managementul ICC acută). (2002). Nesiritidă intravenoasă vs nitroglicerină pentru tratamentul insuficienţei cardiace congestive decompensate: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1531-1540. [Erratum, JAMA 2002;288:577.]

Jensen, KT, Shah, MR, O'Connor, CM şi colab. (1999). Efectele renale ale pacienţilor cu peptidă natriuretică cerebrală cu insuficienţă cardiacă congestivă. Clin Sci, 96, 5-15.

De Zeeuw, D., Janssen, WMT şi de Jong, PE (1992). Factorul natriuretic atrial: semnificaţia sa (pato)fiziologică la om. KidneyInt, 41, 1115-1133.

Wang, DJ, Dowling, TC, Meadows, D. şi colab. (2004). Nesiritida nu îmbunătăţeşte funcţia renală la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi agravarea creatininei serice. Tiraj, 110, 1620-1625.

Sackner-Bernstein, JD, Kowalski, M., Fox, M., et al. (2005). Riscul de deces pe termen scurt după tratamentul cu nesiritid pentru insuficienţa cardiacă decompensată: o analiză comună a studiilor controlate randomizate. JAMA, 293, 1900-1905.

Sackner-Bernstein, JD, Skopicki, HA şi Aaronson, KD (2005). Risc de înrăutăţire a funcţiei renale cu nesiritidă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată. Circulaţie, 111, 1487-1491.

Mitrovic, V., Seferovic, PM, Simeunovic, D., et al. (2006). Efectele hemodinamice şi clinice ale ularitidei în insuficienţa cardiacă decompensată. Eur Heart J, 27, 2823-2832.

Funaya, H., Kitakaze, M., Node, K., et al. (1997). Nivelurile de adenozină plasmatică cresc la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 95, 1363-1365.

Edlund, A., Ohlsen, H., & Sollevi, A. (1994). Efectele renale ale perfuziei locale de adenozină la om. Clin Sci, 87, 143-149.

Marraccini, P., Fedele, S., Marzilli, M., et al. (1996). Vasoconstricţia renală indusă de adenozină la om. Cardiovasc Res, 32, 949-953.

Schnermann, J. (1998). Complexul de celule juxtaglomerulare în reglarea excreţiei renale de sare. Am J Physiol, 274(2 Pt 2), R263-R279.

Mizumoto, H., Karasawa, A., & Kubo, K. (1993). Efectele diuretice şi de protecţie renală ale 8-(noradamantan-3-il)-1,3-dipropilxantinei (KW-3902), un nou antagonist al receptorului de adenozină A, prin mecanism insensibil la toxina pertussis. J Pharmacol Exp Ther, 266, 200-206.

Knight, RJ, Bowmer, CJ şi Yates, MS (1993). Acţiunea diuretică a 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantinei, un antagonist selectiv al receptorului A-adenozină. Br J Pharmacol, 109, 271-277.

Dittrich, HC, Gupta, DK, Hack, TC şi colab. (2007). Efectul KW-3902, un antagonist al receptorului de adenozină A1, asupra funcţiei renale şi a fluxului plasmatic renal la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă şi insuficienţă renală. J Card Fail, 13, 609-617.

Givertz, MM, Massie, BM, Fields, TK şi colab. (2007). Efectele KW-3902, un antagonist al receptorului de adenozină A1, asupra diurezei şi funcţiei renale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată şi insuficienţă renală sau rezistenţă la diuretic. J Am Coll Cardiol, 50, 1551-1560.

Kanno, K., Sasaki, S., Hirata, Y., et al. (1995). Excreţia urinară a aquaporinei-2 la pacienţii cu diabet insipid. N Engl J Med, 332, 1540-1545.

Goldsmith, SR, Francis, G., Cowley, AW, Jr., et al. (1983). Creşterea nivelului plasmatic de arginină vasopresină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 1, 1385-1390.

Schrier, RW, Gross, P., Gheorghiade, M., et al. (2006). Tolvaptan, un antagonist oral selectiv al receptorului V2 al vasopresinei, pentru hiponatremie. N Engl J Med, 355, 2099-2112.

Udelson, JE, Smith, WB, Hendrix, GH şi colab. (2001). Efectele hemodinamice acute ale conivaptanului, un antagonist dublu al receptorilor de vasopresină V1A şi V2, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Circulation, 104, 2417-2423.

Bosch-Marce, M., Poo, J. -L., Jimenez, W., et al. (1999). Comparaţia a două medicamente acvatice (niravoline şi OPC-31260) la şobolani cirotici cu ascită şi retenţie de apă. J Pharmacol Exp Ther, 289, 194-201.

Lacour, C., Galindo, G., Canals, F., et al. (2000). Efectele acvaretice şi hormonale ale unui antagonist al receptorului de vasopresină V2 după tratamentul acut şi pe termen lung la şobolani. Eur J Pharmacol, 394, 131-138.

Gheorghiade, M., Gattis, WA, O'Connor, CM, et al. (2004). Efectele tolvaptanului, un antagonist vasopresin, pacienţii internaţi în spital cu agravare a insuficienţei cardiace: un studiu controlat randomizat. JAMA, 291, 1963-1971.

Veeraveedu, PT, Watanabe, K., Ma, M., et al. (2008). Efectele antagonistului receptorului V2 tolvaptan şi furosemidul diuretic de ansă la şobolani cu insuficienţă cardiacă. Biochem Pharmacol, 75, 1322-1330.

Gheorghiade, M., Konstam, MA, Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele clinice pe termen scurt ale tolvaptanului, un antagonist oral al vasopresinei, la pacienţii spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă: studiile clinice EVEREST. JAMA, 297, 1332-1343.

Konstam, MA, Gheorghiade, M., Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele tolvaptanului oral la pacienţii spitalizaţi pentru agravarea insuficienţei cardiace: EVEREST Outcome Trial. JAMA, 297, 1319-1331.

Gottlieb, SS, Brater, DC, Thomas, I., şi colab. (2002). BG9719 (CVT-124), un antagonist al receptorului de adenozină A1, protejează împotriva scăderii funcţiei renale observată cu terapia diuretică. Circulation, 105, 1348-1353.

CAPITOLUL 45

Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) joacă un rol cheie în progresia patofiziologică a insuficienţei cardiace (vezi capitolul 9). Secreţia crescută de renină de către aparatul juxtaglomerular, în situaţia scăderii perfuziei renale, serveşte la protejarea presiunii de perfuzie glomerulară, prin constricţia arteriolară eferentă indusă de angiotensină II. Cu toate acestea, majoritatea acţiunilor angiotensinei II, mediate predominant prin receptorul angiotensinei II de tip 1 (AT1), servesc la agravarea stării hemodinamice a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, la accentuarea simptomelor, la accelerarea progresiei bolilor cardiace şi vasculare şi la creşterea morbidităţii şi mortalităţii. Acţiunile angiotensinei II care contribuie la progresia insuficienţei cardiace, a simptomelor şi a rezultatelor adverse includ

•niveluri crescute de bradikinină în circulaţie şi la nivel tisular.6-8 Efectele hemodinamice ale inhibitorilor ECA pot fi mediate, parţial, prin creşteri ale nivelurilor regionale de bradikinină. Bradikinina stimulează eliberarea endotelială de oxid nitric şi prostaglandine vasodilatatoare,9-10 contribuind la efectele vasodilatatoare ale inhibitorilor ECA. În unele modele animale de leziuni miocardice sau supraîncărcare de presiune, efectele benefice ale inhibitorilor ECA care atenuează hipertrofia cardiomiocitelor şi hiperplazia fibroblastelor în miocard sunt blocate de un antagonist al bradikininei.11-13 Astfel, reducerea metabolismului bradikininei, ducând la potenţarea nivelurilor locale de bradikinină, contribuie probabil la beneficiile inhibitorilor ECA7.

În măsura în care inhibitorii ECA reduc producţia de angiotensină II, efectele atribuibile angiotensinei II sunt diminuate indiferent de receptorul care mediază efectul particular. În

contrast, efectele antagoniştilor receptorilor angiotensinei II limitează răspunsurile mediate în mod specific de receptorul respectiv. Deoarece majoritatea efectelor relevante din punct de vedere clinic ale angiotensinei II par a fi mediate prin receptorul AT1, antagoniştii receptorului AT1 oglindesc acţiunile anticipate prin blocarea producţiei de angiotensină II. Cu toate acestea, pierderea inhibiţiei feedback-ului are ca rezultat creşterea nivelului de angiotensină II după administrarea unui antagonist al receptorului AT1, ceea ce duce la suprastimularea receptorilor alternativi de angiotensină II. Activarea fără opoziţie a receptorilor non-AT1 poate media unele dintre efectele relevante clinic atribuibile blocării receptorilor AT1. De exemplu, stimularea receptorului AT2 poate fi responsabilă pentru efectele antiproliferative şi antifibrotice ale antagoniştilor AT114 în sistemul cardiovascular. Activarea neopusă a receptorului AT2 poate, totuşi, să promoveze şi apoptoza.15

Deşi efectele hemodinamice şi clinice ale inhibitorilor ECA sunt în mod deosebit similare cu cele ale blocanţilor receptorilor de angiotensină (BRA), aceste două clase de agenţi nu ar trebui considerate identice în acţiunile lor, în măsura în care posedă atât efecte suprapuse, cât şi efecte distincte. După cum sa discutat mai târziu, dovezile clinice pentru beneficiul inhibitorilor ECA o depăşesc pe cele pentru ARB, o constatare care este

Renina renală

Ţesut (inima, creierul, sistemul vascular)

Angiotensinogen

Renina tisulară +
renina renală

ACE pulmonar

Angiotensina I

Angiotensina II

Alte proteaze, de exemplu, chimaza

Proteaza

Proteaza

celule musculare. Folosind o abordare cu microarray gene-cip, ei au observat o creştere a expresiei subtipurilor de colagen şi a factorilor cunoscuţi pentru a promova calcificarea şi inflamaţia vasculară. Ei au raportat, de asemenea, descoperirea intrigantă că angiotensina II a promovat efecte specifice receptorilor de mineralocorticoizi în absenţa aldosteronului.29 Astfel, activarea indirectă a receptorului de mineralocorticoizi contribuie probabil în mod important la efectele patologice induse de RAAS în sistemele cardiovascular şi renal.

EFECTE HEMODINAMICE ALE INHIBĂRII SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON

Fragmente „active”
Ang III, Ang IV,
Ang 1-7

**Extracelular**
**Intracelular**

Reglarea genelor Angiotensinogen Renina

Receptor de angiotensină ACE

**FIGURA 45-1 Componentele sistemice şi tisulare ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Mai multe ţesuturi, inclusiv cele ale miocardului, sistemului vascular, rinichilor şi creierului, au capacitatea de a genera angiotensină II independent de sistemul circulant renină-angiotensină-aldosteron. Angiotensina II produsă la nivel de ţesut poate juca un rol important în progresia patofiziologică a insuficienţei cardiace. ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; Ang III şi Ang IV, angiotensină III şi angiotensină IV; Ang 1-7, angiotensină (1-7). (Modificat din Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT şi colab.: Receptorii angiotensinei II şi antagoniştii receptorilor angiotensinei II. Pharmacol Rev 1993;45:205.)**

puternic influenţat de dezvoltarea anterioară a inhibitorilor ECA şi de dilema etică actuală de proiectare a studiilor în absenţa acestora. Rezultatele studiilor clinice, atât timpurii, cât şi mai recente, au ajutat la determinarea dacă şi în ce circumstanţe aceşti agenţi pot fi utilizaţi interschimbabil sau în combinaţie.

Unele dintre efectele activării RAAS sunt mediate de aldosteron, a cărui secreţie este parţial sub controlul stimulării angiotensinei II a receptorului AT1.16 Cu toate acestea, creşterile de aldosteron persistă în circulaţie (efecte endocrine) şi la niveluri tisulare (efecte autocrine şi paracrine) în prezenţa receptorului angiotensinei II mai mult decât atât, poate fi inhibată de alte minerale activate4. factori, independenti de aldosteron. De exemplu, glucocorticoizii se leagă şi activează receptorul de mineralocorticoizi în prezenţa unei stări oxidative crescute.18 În afară de efectul său asupra schimbului renal de sodiu-potasiu, receptorul de

mineralocorticoizi mediază o gamă largă de efecte în sistemul cardiovascular. Există dovezi experimentale substanţiale că activarea receptorilor mineralocorticoizi contribuie la mai multe efecte adverse miocardice, cum ar fi creşterea fibrozei miocardice, inflamaţia, hipertrofia miocitelor şi apoptoza.18-26 Observaţiile clinice conform cărora blocarea receptorilor mineralocorticoizi reduce evenimentele vasculare, cum ar fi sindroamele coronariene acute ale receptorului27, au generat interesul asupra procesului biologic de explorare a acţiunii mineralocorticoide. Jaffe şi asociaţii28,29 au raportat că receptorii mineralocorticoizi sunt exprimaţi în vasele de sânge şi reglează transcripţia genelor în netedă vasculară. Efectele hemodinamice acute ale inhibitorilor ACE şi ale BRA sunt influenţate de vasodilataţie. În primele investigaţii ale inhibitorilor ECA, captopril, enalapril şi lisinopril au produs scăderi dependente de doză ale presiunii atriale drepte, ale presiunii capilare pulmonare şi ale rezistenţei vasculare sistemice, cu o creştere rezultată a indicelui cardiac30-32. inhibarea activării neurohormonale în timp este evidentă din scăderea frecvenţei cardiace şi a nivelurilor plasmatice de catecolamine în repaus şi în timpul efortului33,34. În mod similar, ARB precum losartanul şi irbesartanul produc scăderi dependente de doză ale presiunii atriale drepte, ale presiunii capilare pulmonare şi ale rezistenţei vasculare sistemice în asociere cu creşterea indicelui cardiac, care sunt susţinute în timp, în absenţa tahiei. efectele hemodinamice ale BRA apar fără creşterea frecvenţei cardiace sau a activării neurohormonale. Efectele hemodinamice şi clinice benefice ale irbesartanului au fost raportate de Havranek şi colegii36 la pacienţii care iau deja inhibitori ECA. De asemenea, administrarea de valsartan (160 mg) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care luau deja inhibitori ai ECA a produs beneficii hemodinamice acute şi susţinute, însoţite de o reducere a nivelului de aldosteron şi de o tendinţă de scădere a nivelului plasmatic de norepinefrină.38

În rezumat, aceste date indică faptul că inhibitorii ECA şi BRA produc beneficii hemodinamice similare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolică a ventriculului stâng (LV). Adăugarea de ARA la terapia cu inhibitori ai ECA produce, de asemenea, beneficii hemodinamice semnificative şi susţinute, ceea ce este în concordanţă cu rezultatele studiilor clinice care demonstrează că nivelurile de angiotensină II rămân crescute la pacienţii care primesc terapie cu inhibitori ai ECA.4,5.

EFECTELE RENINEI-ANGIOTENSINEI-

INHIBIREA SISTEMULUI ALDOSTERONULUI LA REMODELARE VENTRICULARĂ

Observaţii experimentale

„Remodelarea VS" se referă la modificări ale masei ventriculare, dimensiunii camerei şi formei care rezultă din leziuni miocardice sau din suprasolicitarea presiunii sau a volumului (vezi capitolul 15). La nivel celular, modificările patologice miocardice însoţesc remodelarea VS şi implică hipertrofia miocitelor şi hiperplazia fibroblastelor, în plus faţă de o creştere a depunerilor de colagen în interiorul interstiţiului. Atunci când aceste procese apar în miocardul neinfarctat, ele contribuie la remodelarea progresivă a VS şi la disfuncţia VS. O

cantitate substanţială de date experimentale şi clinice sprijină rolul esenţial al RAAS în contribuţia la aceste procese celulare.

Angiotensina II se formează local în miocard şi este cunoscută a fi un stimul important pentru aceste evenimente celulare.

Sadoshima şi asociaţii39-40 au demonstrat localizarea angiotensinei II în granulele miocitelor la 30 de minute după întinderea mecanică şi că creşterea sintezei proteinelor miocitelor ca răspuns la întinderea mecanică este în mare măsură blocată de un antagonist al receptorului AT1. Angiotensina II stimulează, de asemenea, producţia de colagen şi proliferarea fibroblastelor cardiace.40 Aceste date experimentale pivot susţin premisa că RAAS joacă un rol central în procesele patofiziologice de remodelare ventriculară şi progresia insuficienţei cardiace.

Rezultatele numeroaselor studii au confirmat că inhibitorii ACE atenuează remodelarea progresivă a VS în inima în deficienţă. Pfeffer şi colegii41 au dezvoltat un model de infarct miocardic la şobolan pentru a studia remodelarea ventriculară într-un cadru experimental şi au descoperit că terapia cu captopril nu numai că a îmbunătăţit supravieţuirea după infarctul miocardic, ci şi a redus semnificativ amploarea măririi camerei VS.42,43. Inimile de la animale netratate cu infarct au demonstrat creşteri semnificative ale dimensiunii camerei VS pentru o anumită presiune, manifestată printr-o deplasare marcată spre dreapta a relaţiei presiune-volum. În schimb, tratamentul cu captopril a redus gradul de dilatare a VS, ceea ce a dus la o deplasare spre stânga a relaţiei presiune-volum.

Folosind un model de infarct miocardic la şobolan, Taylor şi asociaţii au examinat efectele inhibării ACE şi blocării receptorului AT1 asupra proliferării nonmiocitelor şi a depunerilor de colagen în zona non-infarctului.44 Figura 45-3 prezintă o secţiune neinfarctată a inimii de şobolan colorată imunohistochimic pentru proliferarea celulară, repararea proliferării celulare sau a proliferării antigenului nuclear, sau un semn al proliferării antigenului nuclear. Proliferarea celulelor interstiţiale (în mare parte fibroblaste) este evidentă în zona de non-infarct din inima unui şobolan tratat cu placebo la 2 săptămâni după infarctul miocardic. În acest studiu, inhibarea ACE a redus proliferarea nonmiocitelor la niveluri comparabile cu cele la animalele care nu au avut infarct (Figura 45-4). Antagonistul receptorului AT1 losartanul a redus proliferarea nonmiocitelor într-o măsură mai mică decât a făcut-o inhibitorul ECA. Aceste efecte oarecum disparate ale inhibării ECA faţă de blocarea receptorului AT1 pot rezulta din creşterea mediată de inhibitori ai ECA a nivelurilor locale de bradikinină, demonstrată în unele studii a fi importante în

efectele inhibitoare de creştere ale inhibitorilor ECA. Este interesant că combinaţia dintre inhibitorul ECA şi antagonistul receptorului AT1 a dus la un efect puţin mai mare (deşi nu este diferit statistic) în limitarea depunerii de colagen, ceea ce sugerează că acţiunile celor doi agenţi pot fi aditive.

În sprijinul acestui lucru, şobolanii Dahl sensibili la sare trataţi cu combinaţia de inhibitor ACE benazepril şi antagonistul receptorului AT1 valsartan au prezentat o supravieţuire

îmbunătăţită, markeri de insuficienţă cardiacă reduse şi mai puţină hipertrofie VS în comparaţie cu şobolanii trataţi cu oricare dintre agenţii singuri.45 Într-un model de oaie de infarct miocardic, Mankad şi

Colegii de muncă46 au examinat volumele telediastolice şi telesistolice utilizând imagistica prin rezonanţă magnetică cu blocare, comparând efectele inhibitorului ECA ramipril în monoterapie sau în combinaţie cu losartan. După 8 săptămâni de terapie, inhibarea combinată a ECA şi blocarea AT1 a efectuat o reducere mai mare a volumelor telediastolice şi telesistolice. Aceste date constituie dovezi că (1) efectele blocării combinate a receptorilor AT1 şi inhibării ACE pot fi mai eficiente în limitarea remodelării progresive a VS; şi (2) activarea RAAS joacă un rol esenţial în procesele fiziopatologice ale insuficienţei cardiace şi remodelării progresive a VS. Mai mult, ei subliniază importanţa inhibării axei hormonale renină-angiotensin-aldosteron în managementul insuficienţei cardiace.

Studii clinice

Pe lângă o multitudine de dovezi experimentale care susţin rolul important al RAAS în procesele fiziopatologice de remodelare ventriculară, dovezile clinice susţin şi această premisă. Datorită numărului mare de studii care demonstrează beneficiile consecvente ale inhibitorilor ECA în ratele de mortalitate şi morbiditate, aceşti agenţi au devenit un pilon de bază al terapiei pentru pacienţii cu disfuncţie sistolică VS. Sharpe şi asociaţii47 au demonstrat că captoprilul iniţiat în decurs de 48 de ore după infarctul miocardic cu undă Q a redus creşterea volumului diastolic al VS după numai 3 luni de terapie. În mod similar, în studiul multicentric de supravieţuire şi mărire ventriculară (SAVE), captopril a îmbunătăţit supravieţuirea în rândul pacienţilor după infarct miocardic cu fracţie de ejecţie VS redusă (<40%) şi a atenuat gradul de dilatare a camerei VS după primul an de terapie. cu sau fără simptome de insuficienţă cardiacă.49-50 Figura 45-5 prezintă bucle medii presiune-volum obţinute din substudiul Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Primitorii placebo au prezentat dilatare VS pe durata acestui studiu (1 an), în timp ce primitorii enalapril au prezentat opusul, ceea ce a fost în concordanţă cu o scădere a dimensiunii camerei VS pentru o anumită presiune VS. Acest studiu a demonstrat clinic că inhibarea ACE previne, şi poate inversează, amploarea remodelării ventriculare la pacienţii cu disfuncţie sistolica VS.

Efectul precis al antagoniştilor receptorilor AT1 asupra remodelării ventriculare nu este la fel de bine studiat. În cadrul studiului secundar cu radionuclizi Evaluation of Losartan In The Elderly (ELITE), cercetătorii au comparat efectul losartanului, un antagonist AT1, cu cel al inhibitorului ECA captopril asupra remodelării VS la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolică (fracţia de ejecţie <40%). După 48 de săptămâni de terapie, captoprilul şi losartanul au demonstrat efecte statistic echivalente în reducerea volumelor VS end-diastolice şi sistolice, deşi în acest studiu a existat o tendinţă către un efect benefic mai mare al captoprilului. remodelarea ca parte a studiului pilot privind Strategiile de evaluare aleatorie pentru disfuncţia ventriculară stângă (RESOLVD).52 Cu terapia combinată, ei au observat o reducere semnificativă a volumului VS la 43 de săptămâni în

comparaţie cu tratamentul cu enalapril singur; această descoperire a sugerat că combinaţia dintre un inhibitor ACE şi BRA în cadrul clinic poate avea beneficii aditive. Nu se ştie dacă aceste efecte au fost secundare modificărilor benefice ale structurii miocardice sau au fost legate exclusiv de reducerea postsarcină. Poate cel mai mare studiu privind dacă terapia combinată cu un inhibitor ECA şi BRA produce o reducere mai mare a remodelării VS a fost Valsartan in Acute Myocardial Infarct Trial (VALIANT), în care cercetătorii au examinat efectul valsartanului în monoterapie, captoprilului în monoterapie şi combinaţia lor la pacienţii după un infarct miocardic acut, LV complicat sau ambele insuficienţă cardiacă. Deşi populaţia de pacienţi din acest studiu a fost diferită de cea din studiile privind insuficienţa cardiacă (după infarctul miocardic, FEVS medie între grupuri a fost de 39%), gradul de remodelare a VS (creşterea volumului diastolic al VS şi modificarea FEVS) a fost similar în toate cele trei grupuri de pacienţi. după infarctul miocardic exercită un efect mai mare în limitarea remodelării VS decât oricare dintre clasele de agent în monoterapie.

Constatările legate de efectele inhibării receptorilor mineralocorticoizi asupra remodelării cardiace în insuficienţa cardiacă au fost amestecate. Deşi unele studii au sugerat un beneficiu,54-55 Udelson şi colegii nu au găsit niciun efect al antagonistului selectiv al receptorilor mineralocorticoizi eplerenonă, atunci când este adăugat la un inhibitor ECA şi p-blocant, pe parcursul a 9 luni de tratament randomizat, controlat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă de clasa II până la clasa III a Asociaţiei Inimii New York (NYHA) şi reducere a mortalităţii LVEF a receptorilor mineraloizi. blocante la populaţii selectate cu insuficienţă cardiacă (vezi secţiunea „Blocante ale receptorilor de aldosteron") este mediată cel puţin parţial de efectele vasculare, spre deosebire de efectele miocardice.

EFECTELE INHIBĂRII SISTEMULUI RENINA-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON ASUPRA CAPACITĂŢII FUNCŢIONALE ŞI SIMPTOMELOR

Capacitatea funcţională redusă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cauzată de disfuncţia sistolică rezultă din factori cardiaci şi noncardici. Inhibitorii ACE s-au dovedit în mod variabil că îmbunătăţesc capacitatea de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolice, probabil prin beneficiile lor hemodinamice susţinute, aşa cum a fost descris anterior. Cu toate acestea, îmbunătăţirea capacităţii de efort observată cu inhibitorii ECA este adesea modestă în studiile clinice. Aceste îmbunătăţiri modeste pot rezulta, parţial, din supravieţuirea îmbunătăţită în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă clasa IV NYHA. De exemplu, în studiul Vasodilators in Heart Failure Treatment (V-HeFT) II, în care inhibarea ECA a fost comparată cu combinaţia de hidralazină şi izosorbid dinitrat, subiecţii care au primit ultimul protocol au avut o îmbunătăţire mai pronunţată a capacităţii de efort, judecată după consumul maxim de oxigen la efort. Cu toate acestea, rata de supravieţuire în rândul pacienţilor trataţi cu inhibitor ECA a fost mai bună decât în rândul subiecţilor care au luat hidralazină şi izosorbid, ceea ce a ridicat întrebarea dacă simptomele mai severe ale insuficienţei cardiace ar fi putut dilua orice îmbunătăţire a capacităţii de efort la subiecţii trataţi cu enalapril.57

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

O serie de studii au demonstrat că inhibitorii ECA îmbunătăţesc timpul de efort şi ameliorează simptomele insuficienţei cardiace. Beneficiile inhibitorilor ECA în gestionarea simptomelor insuficienţei cardiace au fost recunoscute de mult timp. La începutul anilor 1980, sa demonstrat că tratamentul cu captopril îmbunătăţeşte timpul de efort cu 25% şi reduce simptomele de insuficienţă cardiacă şi clasa NYHA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă trataţi cu digoxină şi diuretice.58 Îmbunătăţiri similare ale capacităţii de efort şi ale simptomelor de insuficienţă cardiacă au fost observate cu inhibitorii ECA enalapril, lisinopril31 şi quinaprilul31 şi quinaprilul. capacitate la pacienţii cu disfuncţie sistolică VS.

Blocante ale receptorilor de angiotensină

ARB-urile îmbunătăţesc, de asemenea, capacitatea de efort şi simptomele la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. S-a demonstrat că losartanul ameliorează simptomele insuficienţei cardiace după 12 săptămâni de terapie la pacienţii cu FEVS redusă (<45%).37 Într-un studiu comparativ cu inhibitorul ECA enalapril, pacienţii trataţi cu losartan au demonstrat o capacitate de efort similară şi simptome de insuficienţă cardiacă după 12 săptămâni de tratament.60 enalapril iar celălalt cu Rjj losartan. Ambele grupuri au demonstrat îmbunătăţiri similare în ceea ce priveşte capacitatea de efort, aşa cum a demonstrat consumul maxim de oxigen. Interesant, Vescovo şi asociaţii au comparat, de asemenea, profilurile de miozină CH 45 în muşchiul scheletic şi au demonstrat o schimbare a lanţului greu de miozină către izoforme lente, rezistente la oboseală, ceea ce sugerează că îmbunătăţirea capacităţii de efort de către aceşti agenţi poate fi, parţial, legată de factori noncardiaci.

Riegger şi colegii62 au studiat efectele diferitelor doze de candesartan ARB (4, 8 şi 16 mg) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolică VS. În acest studiu, inhibitorii ECA au fost retraşi cu 2 săptămâni înainte de perioada de prelungire cu placebo. Cu toate cele trei doze de candesartan, pacienţii au demonstrat un scor îmbunătăţit al simptomelor de insuficienţă cardiacă şi o capacitate de efort îmbunătăţită în comparaţie cu pacienţii trataţi cu placebo. Cercetătorii din studiul pilot RESOLVD au comparat candesartanul în monoterapie, enalaprilul în monoterapie şi combinaţia lor pe o perioadă de 43 de săptămâni. Fiecare agent a dus la îmbunătăţiri similare ale capacităţii de efort şi ale calităţii vieţii.52 Astfel, studiile disponibile sugerează că ARB produc îmbunătăţiri ale capacităţii de efort şi simptome de insuficienţă cardiacă care sunt similare cu cele produse de inhibitorii ECA, fie istoric, fie într-o manieră directă, individuală.

EFECTELE INHIBĂRII SISTEMULUI RENINA-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON ASUPRA MORBIDIŢII ŞI MORTALITĂŢII

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Inhibitorii ECA au fost prima clasă de agenţi care sa dovedit a modifica semnificativ istoria naturală a insuficienţei cardiace, aşa cum a demonstrat o reducere a frecvenţei deceselor şi a altor evenimente morbide. Cele mai multe dintre aceste date au fost acumulate de la

pacienţi cu FEVS redusă şi, prin urmare, clinicienii au recunoscut necesitatea de a măsura funcţia sistolica ventriculară şi de a prescrie inhibitori ECA la pacienţii cu fracţie de ejecţie redusă (de exemplu, <35%) ca standarde de îngrijire pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Tabelul 45-1 enumeră studiile cheie care demonstrează beneficiul inhibitorilor ECA la această populaţie.

În primul studiu cooperativ de supravieţuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS), pacienţii cu simptome de insuficienţă cardiacă de clasa IV au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi enalapril sau placebo. Studiul a fost oprit prematur din cauza unei reduceri marcate a mortalităţii în rândul pacienţilor care luau enalapril; acest

Tratamentul SOLVD64 şi studiile de prevenire65 au fost investigaţii ale efectelor enalaprilului la pacienţii cu FEVS redusă (<35%), cu și, respectiv, fără simptome de insuficienţă cardiacă. Majoritatea pacienţilor din studiul de tratament SOLVD au avut simptome de clasa II sau III NYHA. Printre cei repartizaţi aleatoriu pentru a primi enalapril, mortalitatea a fost redusă semnificativ (Figura 45-6), la fel ca obiectivul final combinat de deces sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă. Studiul de prevenire SOLVD nu a reuşit să atingă semnificaţie în ceea ce privește obiectivul său principal, manifestând doar o tendinţă de reducere cu 8% a mortalităţii. Cu toate acestea, au existat reduceri semnificative ale progresiei către insuficienţă cardiacă evidentă clinic şi ale obiectivului combinat de deces sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă. Pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi FEVS redusă, aceste studii de reper au extins indicaţia pentru prescrierea inhibitorilor ECA pe întregul spectru de simptome clinice.

Aproape 80% din populaţia totală a studiilor SOLVD a fost considerată de investigator ca având insuficienţă cardiacă pe baza bolii cardiace ischemice. Cu toate acestea, pacienţii care au avut infarct miocardic în luna anterioară au fost excluşi. Constatările acestor studii au fost susţinute în continuare de rezultatele studiilor care au înrolat pacienţi după infarct miocardic. De exemplu, studiul SAVE66 a înrolat pacienţi între 3 şi 16 zile după infarctul miocardic care aveau fracţiuni de ejecţie de 40% sau mai puţin; pacienţii repartizaţi aleatoriu să primească inhibitorul ECA captopril au demonstrat o reducere semnificativă a mortalităţii. Beneficii similare au fost observate în studiul Acute Infarct Ramipril Efficacy (AIRE)67, în care pacienţii cu dovezi clinice de insuficienţă cardiacă (indiferent de fracţia de ejecţie) în cadrul unui infarct miocardic acut recent (în ultimele 2 până la 9 zile) au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi fie ramipril, fie placebo. Tratamentul cu inhibitori ai ECA din acest studiu a dus la o reducere cu 35% a mortalităţii după 1 an de urmărire.

Efectul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei asupra rezultatelor clinice şi mecanismelor care stau la baza acestor efecte

Ipoteza originală din spatele investigaţiei inhibitorilor ECA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă a fost că aceşti agenţi ar reduce progresia insuficienţei cardiace clinice prin vasodilataţie. Studiile cu inhibitori ai ECA au demonstrat cu siguranţă reducerea evenimentelor fatale şi morbide legate de inima progresivă

**FIGURA 45-6 Curbele de mortalitate din studiul de tratament Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), care demonstrează o reducere cu 16% a mortalităţii în rândul pacienţilor cu simptome de insuficienţă cardiacă care au fost trataţi cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) enalapril. (Din Efectul inhibiţiei enzimei de conversie a angiotensinei cu enalapril asupra supravieţuirii la pacienţii cu fracţie de ejecţie ventriculară stângă redusă şi insuficienţă cardiacă congestivă: rezultate ale studiului de tratament al Studiilor privind disfuncţia ventriculară stângă (SOLVD); un studiu randomizat dublu-orb. N EnglJ Med 1991;325:293)-**

eşec. De la începutul acestor studii, raţiunea pentru astfel de acţiuni clinice s-a extins substanţial, recunoaşterea faptului că inhibitorii ECA afectează direct mecanismele celulare responsabile de boala miocardică progresivă.

Studiile clinice au demonstrat în mod constant o reducere a numărului de spitalizări pentru insuficienţă cardiacă, de obicei analizată în termeni de timp până la primul eveniment cu un obiectiv combinat de deces sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă. Punctul final al spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă serveşte ca un marker util atât pentru severitatea şi activitatea bolii, cât şi pentru efectul unui tratament asupra costului total al îngrijirii pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Dincolo de un efect asupra evenimentelor clinice legate de insuficienţa cardiacă progresivă, atât studiile SOLVD, cât şi SAVE au demonstrat reduceri semnificative ale incidenţei infarctului miocardic. Acest efect a contribuit la influenţa generală a inhibitorilor ECA asupra mortalităţii. În plus, în cadrul populaţiei SOLVD, enalaprilul a determinat o reducere semnificativă a numărului de pacienţi internaţi pentru angină instabilă. Aceste constatări au furnizat, în premieră, dovezi pentru o influenţă a inhibitorilor ECA asupra patogenezei sindroamelor coronariene acute, influenţă probabil mediată de efectele asupra peretelui arterial, asupra echilibrului dintre tromboză şi tromboliza, sau asupra ambelor.

În studiile clinice cu inhibitori ai ECA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, efectul acestor agenţi asupra deceselor subite cardiace a fost mai puţin clar decât efectul asupra deceselor atribuite insuficienţei cardiace progresive sau infarctului miocardic fatal.68 Rezultatele studiilor cu inhibitori ai ECA la pacienţii cu infarct miocardic recent au susţinut mai mult o reducere a incidenţei morţii subite cardiace de către aceşti agenţi. Astfel de efecte pot fi mediate nu de consecinţele electrofiziologice directe ale inhibării RAAS, ci mai degrabă de un efect asupra hipertrofiei miocardice, fibrozei şi remodelării. O influenţă suplimentară poate fi mediată de reglarea în jos a eliberării neurotransmiţătorilor adrenergici.

Fiecare dintre aceste constatări clinice trebuie interpretată cu prudenţă, deoarece diferenţierea cauzei decesului este, în cel mai bun caz, o ştiinţă extrem de inexactă. Datele din studiul Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS), în care au fost comparate efectele inhibitorului ECA în doze mari şi doze mici, au sugerat o discrepanţă

considerabilă între cauza decesului adjudecată clinic şi constatările la autopsie. Examenul cardiac postmortem a evidenţiat dovezi ale unui infarct miocardic recent (vezi Figura 45-6). Cu toate acestea, odată cu o înţelegere din ce în ce mai mare a amplitudinii acţiunilor inhibitorilor ECA în împiedicarea progresiei bolilor cardiovasculare, pare din ce în ce mai probabil ca aceşti agenţi să afecteze în mod favorabil supravieţuirea în diferite moduri.

Blocante ale receptorilor de angiotensină

Investigarea efectului ARB asupra rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă a fost îngreunată de imperativul etic, care decurge din rezultatele studiilor clinice menţionate mai sus, de a nu reţine inhibitorii ECA de la această populaţie. Diverse grupuri au adoptat abordări diferite ale acestei probleme, cum ar fi următoarele:

Investigarea efectelor relative ale unui inhibitor ACE şi ale unui BRA

Examinarea efectului unui ARB atunci când este suprapus pe „tratamentul standard", inclusiv un inhibitor ECA

Examinarea populaţiilor la care reţinerea unui inhibitor ECA este considerată fezabilă din punct de vedere etic, cum ar fi pacienţii care nu pot tolera inhibitorii ECA şi cei cu funcţie sistolica VS păstrată

Tabelul 45-2 enumeră studiile cheie în care a fost examinat efectul BRA asupra rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

A doua evaluare a Losartanului la vârstnici (ELITE-II)

Studiul ELITE-II70 a testat ipoteza că ARB losartanul (doza ţintă, 50 mg/zi) ar reduce mortalitatea în raport cu inhibitorul ECA captopril (doza ţintă, 50 mg de trei ori pe zi), la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă şi FEVS redusă. Această ipoteză s-a bazat pe constatările din primul studiu ELITE,71 în care, cu o ipoteză primară legată de funcţia renală, au avut loc mai puţine decese la pacienţii desemnaţi aleatoriu să primească losartan decât la cei desemnaţi aleatoriu să primească captopril. Rezultatele ELITE-II nu au reuşit să susţină ipoteza enunţată; numărul de decese în cele două grupuri de tratament a fost similar. Este tentant de concluzionat din ELITE-II că efectul unui ARB asupra mortalităţii este similar cu cel al unui inhibitor ECA. Cu toate acestea, această concluzie nu este validă statistic, deoarece studiul nu a fost alimentat pentru echivalenţă sau non-inferioritate; adică, numărul de pacienţi studiaţi (3152) a dat intervale de încredere largi în jurul estimării punctuale pentru riscul relativ de deces pentru pacienţii desemnaţi aleatoriu să primească losartan în comparaţie cu captopril. S-a speculat că o doză mai mare de losartan ar fi dat rezultate mai favorabile, deşi baza pentru astfel de speculaţii este slabă.

Similitudinea beneficiilor clinice ale inhibitorilor ACE şi ale BRA este susţinută de constatările cu privire la alte obiective din studiul ELITE-II. Rezultatele din cele două grupuri de tratament nu au fost diferite în ceea ce priveşte obiectivul combinat de deces sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă, abandon pentru agravarea insuficienţei cardiace,

clasa NYHA (care s-a îmbunătăţit în ambele grupuri de tratament) şi o scală de calitate a vieţii legată de sănătate. Aceste constatări oferă sprijin pentru afirmaţia că ARB-urile sunt agenţi eficienţi în tratarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie redusă.

Un mod în care ARB losartanul s-a îmbunătăţit semnificativ în ceea ce priveşte constatările observate cu inhibitorul ECA captopril a fost în ceea ce priveşte toleranţa pacientului: 14,7% dintre pacienţii desemnaţi aleatoriu pentru a primi captopril au întrerupt tratamentul din cauza efectelor adverse, în contrast cu doar 9,7% dintre pacienţii desemnaţi aleatoriu să primească losartan. Diferenţa a fost rezultatul efectelor adverse atribuite bradikininei, în special tusea, care a apărut la aproximativ 3% dintre pacienţii desemnaţi aleatoriu să primească captopril, spre deosebire de mai puţin de 1% dintre cei desemnaţi aleatoriu să primească losartan.

Valsartan în studiu privind insuficienţa cardiacă (Val-HeFT)

Anchetatorii din studiul Val-HeFT au adoptat o abordare diferită de cea a ELITE-II. Ei au emis ipoteza că tratamentul cu o doză mare (160 mg de două ori pe zi) de ARB valsartan ar reduce semnificativ incidenţa rezultatelor clinice adverse atunci când este adăugat la „tratamentul standard" la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi un ventricul stâng dilatat. Pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi fie valsartan, fie placebo în plus faţă de tratamentul medical iniţial, care a inclus un inhibitor ECA la 93% dintre pacienţi şi un p-blocant la 35%. Au existat două obiective principale - mortalitatea de orice cauză şi combinaţia de deces sau eveniment cardiovascular major - cu o eroare împărţită în mod egal între cele două; adică, rezultatele ar putea fi considerate pozitive dacă valsartanul a avut rezultate mai bune decât placebo în ceea ce priveşte oricare dintre obiectivele, cu o valoare a probabilităţii mai mică de aproximativ 0,025,72.

Nu a existat nicio diferenţă între cei care au primit valsartan şi cei placebo în ceea ce priveşte mortalitatea de orice cauză. Cu toate acestea, a existat o reducere semnificativă de 13% a obiectivului primar combinat, un efect determinat doar de reducerea spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă.72 Au fost observate beneficii semnificative suplimentare la pacienţii cu valsartan în ceea ce priveşte clasa NYHA, semnele şi simptomele insuficienţei cardiace şi FEVS. Prin urmare, studiul Val-HeFT a fost primul studiu cu un ARB care a demonstrat o descoperire clinică semnificativă, în ceea ce priveşte un obiectiv primar îndreptat către un rezultat clinic important, într-o populaţie de pacienţi cu insuficienţă cardiacă.

Descoperirile Val-HeFT au fost complicate de rezultatele din diferite subseturi de pacienţi. Au fost observate interacţiuni semnificative între tratament x subgrup în ceea ce priveşte utilizarea iniţială a inhibitorilor ECA şi utilizarea iniţială a p-blocantelor. Cei 7% din populaţie care nu au primit un inhibitor ECA la momentul iniţial, probabil din cauza intoleranţei, au prezentat un beneficiu semnificativ mai mare, în ceea ce priveşte obiectivul combinat, decât cei 93% dintre pacienţii cărora li sa administrat un inhibitor ECA. Acest

grup mic a contribuit în mod important la rezultatul general şi oferă cea mai bună estimare până în prezent a efectului pe care un ARB îl are asupra rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Estimarea punctuală pentru reducerea mortalităţii şi morbidităţii combinate a fost de 45% în cadrul acestui grup.

De îngrijorare a fost interacţiunea semnificativă a tratamentului x subgrup pentru utilizarea iniţială a p-blocantelor, care a evidenţiat, în mod similar, o îmbunătăţire semnificativ mai mare a obiectivului combinat.

în rândul pacienţilor care nu au primit p-blocante. Pentru pacienţii care au primit p-blocante, estimarea punctuală a favorizat placebo faţă de valsartan. Această constatare este direcţional aceeaşi cu o tendinţă nesemnificativă observată în ELITE-II, în care captoprilul a fost superior losartanului în rândul celor 25% din populaţia studiului respectiv care a primit un p-blocant la momentul iniţial. Astfel de rezultate trebuie interpretate cu prudenţă şi ar putea fi legate de alte caracteristici neidentificate în cadrul populaţiei care sunt corelate cu utilizarea p-blocantelor sau ar putea rezulta dintr-o interacţiune neidentificată între p-blocante şi ARB, în special pentru pacienţii cărora li se administrează şi un inhibitor ECA.

Studiul Val-HeFT oferă cel mai mare sprijin pentru utilizarea unui ARB într-o populaţie pe care nu a fost intenţionat să o studieze: pacienţii care nu au primit un inhibitor ECA. Deoarece acest grup a fost mic, pentru că nu a fost intenţia studiului şi din cauza bogăţiei de date care susţin utilizarea inhibitorilor ECA, rezultatele Val-HeFT nu modifică recomandarea de a lua în considerare inhibitorii ECA agenţi de primă linie pentru toţi pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie redusă. Cu toate acestea, Val-HeFT acordă cu siguranţă credibilitate recomandării menţionate anterior de a prescrie un ARA pentru pacienţii care nu pot tolera inhibitorii ECA, în special cei intoleranţi din cauza tusei sau a angioedemului. De asemenea, sugerează un rol pentru adăugarea unui ARB la un inhibitor ACE, în special pentru pacienţii care continuă să fie simptomatici şi care nu pot tolera un p-blocant.

Candesartan în studiul de evaluare a insuficienţei cardiace în reducerea mortalităţii (CHARM).

Studiul CHARM73 a folosit un design nou, împărţind populaţia cu insuficienţă cardiacă în trei grupuri:

Cei cu fracţie de ejecţie redusă, care au primit un inhibitor ECA (CHARM-Added)74

Cei care nu puteau tolera inhibitorii ECA (CHARM- Alternative)75

Cele cu fracţia de ejecţie conservată (CHARM- Preserved)76

În fiecare studiu, pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi candesartan, 32 mg pe zi sau placebo; obiectivul principal a fost compusul de deces cardiovascular sau internare la

spital pentru insuficienta cardiaca congestiva. Obiectivul primar a fost îmbunătăţit semnificativ pentru pacienţii atât din grupul CHARM-Added cât şi din grupul CHARM-Alternative care au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi candesartan (Figura 45-7).74-75 Astfel, programul CHARM a demonstrat, în cel mai definitiv mod până în prezent, că un ARB realizează o îmbunătăţire semnificativă a rezultatelor clinice într-o populaţie de fracţie cu inhibitori de ejecţie scăzute. Deşi o reducere a mortalităţii de toate cauzele nu a atins o semnificaţie statistică, amploarea beneficiului pentru obiectivul principal a sugerat că efectul clinic al unui ARB la această populaţie a fost cel puţin comparabil cu cel realizabil cu un inhibitor ECA. În plus, grupul CHARM-Adăugat a demonstrat clar, pentru prima dată, că adăugarea unui ARB la un inhibitor ECA ar obţine beneficii clinice adiţionale. Totuşi, studiul CHARM-Added a ridicat o serie de întrebări. În primul rând, cum pot medicii să fie siguri că pacienţii au fost trataţi optim cu inhibitori ai ECA? Autorii au înlăturat această îngrijorare printr-o analiză detaliată care demonstrează că populaţia a fost într-adevăr bine tratată cu doze adecvate de inhibitori ai ECA şi că beneficiul a fost menţinut la pacienţii care au primit cele mai mari doze din aceste medicamente. VALIANT a fost mai potrivit pentru a pune „pur" întrebarea beneficiului relativ al fiecărei clase de medicamente şi al combinaţiei, în măsura în care atât valsartanul, cât şi captoprilul au fost administrate ca medicamente de studiu în condiţii „orb". Cu toate acestea, populaţiile de medicamente şi de pacienţi testate au fost, de asemenea, diferite. Este dificil de argumentat cu implicaţia întrebării „lumea reală".

**FIGURA 45-7 Efectul candesartanului asupra mortalităţii cardiovasculare sau a internării în spital pentru insuficienţă cardiacă. Datele pentru două grupuri de pacienţi care au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi candesartan sau placebo sunt descrise: (A) pacienţi care nu au primit un inhibitor ECA (Candesartan în evaluarea insuficienţei cardiace în reducerea mortalităţii [CHARM] - studiu alternativ) şi (B) pacienţi care au primit un inhibitor ECA (trialul CHARM-A). Mărimea efectului candesartanului a fost redusă la grupul de pacienţi care au primit un inhibitor ECA. ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; CI, interval de încredere. (A modificat de la Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, şi colab. Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi cu funcţie sistolica redusă a ventriculului stâng, intoleranţi la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. Lancet 2003; 362:772, J.M. K, et al. Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi**

**funcţie sistolica ventriculară redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added 2003; 362:767-771.)**

întrebat de CHARM-Added: şi anume, ce se întâmplă când un ARB este adăugat într-o populaţie deja bine tratată cu un inhibitor ECA? În al treilea rând, cum cântăresc clinicienii meritele relative ale adăugării unui ARB faţă de un blocant al aldosteronului la un pacient tratat cu inhibitori ECA care continuă să fie simptomatic şi cum rămâne cu combinaţia tuturor celor trei medicamente? Din păcate, niciun studiu nu a abordat această întrebare specifică şi, prin urmare, nu există răspunsuri definitive. Majoritatea clinicienilor au ales să adauge un blocant de aldosteron, mai degrabă decât un ARB, în acest cadru. Şaptesprezece la sută din populaţia CHARM-Added a primit, de asemenea, un blocant aldosteronului şi nu a existat o diferenţă clară în ceea ce priveşte beneficiul rezultat al candesartanului în acest subgrup. Cu toate acestea, cifrele au fost prea mici pentru a trage concluzii şi există îngrijorări cu privire la potenţialul de hiperkaliemie cu combinaţia cu trei căi. Prin urmare, ghidurile de practică clinică s-au abţinut de la recomandarea acestei combinaţii.

CHARM-Preserved a produs un rezultat mai ambiguu. Candesartanul a demonstrat o tendinţă favorabilă pentru obiectivul primar, dar nu a atins semnificaţie statistică. Această constatare, împreună cu un rezultat negativ al studiului mai recent Irbesartan în insuficienţă cardiacă cu funcţie sistolice păstrată (I-PRESERVE), efectuat într-o populaţie similară,79 a lăsat îndoieli considerabile cu privire la valoarea blocării RAAS la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi FEVS conservată. Cu toate acestea, constatările favorabile pentru ARA asupra obiectivelor cardiovasculare la populaţiile cu FEVS normală, hipertensiune arterială şi hipertrofie VS80 şi în populaţiile cu diabet zaharat şi microalbuminurie81 continuă să sugereze o valoare potenţială în populaţia cu insuficienţă cardiacă şi FEVS normală. Este nevoie de mai multă muncă pentru a viza populaţia specifică care ar putea beneficia şi natura efectelor care ar putea demonstra un astfel de beneficiu.

Evaluarea finală a insuficienţei cardiace a Losartanului antagonist al angiotensinei II (HEAAL)

Pornind de la presupunerea că o doză mai mare de losartan ar fi putut produce un beneficiu mai mare în ELITE-II, studiul HEAAL120 a randomizat 3846 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă clasa II-IV NYHA, FEVS <40% şi intoleranţă la inhibitorul ECA la losartan 150 mg pe zi sau 50 mg pe zi. Cu o urmărire mediană de 4,7 ani, comparativ cu doza mai mică, doza mai mare de losartan a fost asociată cu o reducere cu 10% a ratei obiectivului primar de deces sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă (raportul de risc 0-90, interval de încredere 95% 0-82-0-99; p=0-027) (Tabelul 45-2). Doza mai mare a fost asociată cu creşterea incidenţei hiperkaliemiei, insuficienţei renale şi hipotensiunii arteriale; cu toate acestea, frecvenţa întreruperii tratamentului pentru evenimentul advers a fost scăzută (în general <2 la 100 pacient-ani) şi nu diferită semnificativ între cele două grupuri. HEAAL este singurul studiu care examinează efectul dozei de ARB asupra rezultatelor clinice şi unul dintre puţinele astfel de studii ale oricărei terapii cardiovasculare. Acesta a demonstrat beneficiul clinic incremental al inhibării mai mari a RAAS în insuficienţa cardiacă şi a arătat

importanţa ţintirii aceleiaşi strategii de dozare în practica clinică ca cea utilizată în studiile clinice pentru a reproduce beneficiul demonstrat al populaţiei asupra rezultatelor clinice.

Blocante ale receptorilor de aldosteron

Studiile clinice au arătat o „recunoaştere" a nivelului de aldosteron după un tratament prelungit cu un ARB sau un inhibitor ECA în insuficienţa cardiacă cronică, ceea ce indică faptul că secreţia de aldosteron nu este pe deplin sub controlul angiotensinei II.52-82 Această observaţie, cuplată cu faptul că receptorul mineralocorticoid poate fi activat prin stimuli alternativi, iar astfel de stimulare a bolii multifaţete poate accelera accelerarea bolii cardiovasculare. justificare pentru explorarea beneficiilor antagoniştilor receptorilor mineralocorticoizi, pe lângă inhibitorii ECA sau ARA.

Două studii au demonstrat reducerea mortalităţii atunci când pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi FEVS redusă au fost trataţi cu un blocant al receptorilor mineralocorticoizi. În Studiul de Evaluare Randomizat Aldactone (RALES), 27 de cercetători au investigat efectul spironolactonei la pacienţii cu FEVS redusă şi cu simptome actuale sau recente de insuficienţă cardiacă de clasa IV NYHA. În această populaţie, cei desemnaţi aleatoriu pentru a primi spironolactonă, 25 până la 50 mg o dată pe zi, au manifestat o reducere semnificativă a mortalităţii (Figura 45-8). În cadrul acestui studiu, a existat o proporţie mare de pacienţi care au luat terapie cu inhibitori ECA de fond, dar nu şi p-blocante. Studiul de eficacitate şi supravieţuire a insuficienţei cardiace după infarctul miocardic eplerenonei (EPHESUS)83 a fost o investigaţie a efectului eplerenonei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi FEVS redusă în cadrul infarctului miocardic acut. EPHESUS a demonstrat o mortalitate redusă la pacienţii desemnaţi aleatoriu să primească eplerenonă, 50 mg o dată pe zi, în comparaţie cu cei desemnaţi aleatoriu pentru a primi placebo, pe lângă tratamentul cu inhibitori ECA şi p-blocante (vezi Figura 45-7).

Rezultatele studiilor RALES şi EPHESUS susţin utilizarea agenţilor de blocare a receptorilor mineralocorticoizi (vezi Tabelul 45-5) la cel puţin subgrupuri de pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi FEVS redusă. Este incert dacă beneficiile lor derivă în principal din efectele asupra echilibrului fluidelor şi electroliţilor sau din efectele asupra unor procese precum fibroza şi inflamaţia în ţesuturile cardiace sau vasculare. De asemenea, este incert dacă beneficii similare ar fi evidente în grupurile de pacienţi cu caracteristici clinice diferite, cum ar fi cei care nu au avut recent infarct miocardic şi cei ale căror simptome au fost mai puţin severe decât cele din populaţia RALES.

Hiperkaliemia gravă, definită ca o concentraţie de potasiu seric de 6,0 mmol/L sau mai mare, a fost raportată la 1,7% dintre pacienţii din RALES care au luat spironolactonă, în comparaţie cu 1,2% dintre cei care au primit placebo şi la 5,5% dintre pacienţii din

**668 EPHESUS care au luat eplerenonă, în comparaţie cu 3,9% dintre cei care au luat placebo. În ciuda acestor incidenţe scăzute, s-a exprimat îngrijorarea I cu privire la potenţialul advers al hiperkaliemiei la pacienţii trataţi cu spironolactonă sau**

**eplerenonă în cadrul clinic, având în vedere probabilitatea mai mare de comorbiditate şi pentru că gradul de monitorizare a pacientului este probabil ca CH 45 să fie mai mic. Utilizarea inhibitorilor ECA sau ARB şi în special la pacienţii cu insuficienţă renală.**

Implicaţii clinice

Inhibitorii ECA au reprezentat prima poveste majoră de succes în efortul de a îmbunătăţi rezultatele clinice pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Datorită bogăţiei de date care demonstrează reducerea morbidităţii şi mortalităţii, acestea rămân un pilon de bază al terapiei pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie redusă. Rezultatele la alte populaţii cu ateroscleroză stabilită sau cu riscuri cardiovasculare multiple, cum ar fi cele raportate în studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), au extins şi mai mult indicaţiile pentru această clasă de agenţi85. Agenţii care blochează receptorul AT1, având mecanisme de acţiune care se suprapun, dar diferă de cele ale inhibitorilor ECA, au fost dificil de investigat atunci când pacienţii sunt toleraţi complet cu inhibitori ai ECA. Cu toate acestea, rezultatele studiilor disponibile susţin eficacitatea clinică a acestor agenţi. Ele produc în mod clar mai puţine efecte secundare decât inhibitorii ECA. La pacienţii care nu pot tolera inhibitorii ECA din cauza tusei sau angioedemului, utilizarea lor este justificată, iar utilizarea lor ca tratament suplimentar poate fi justificată la anumite populaţii. În plus, ghidurile şi panourile de metrică de calitate au indicat că BRA sunt alternative acceptabile la inhibitorii ECA ca agenţi de primă linie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi FEVS redusă.86

Pentru pacienţii care continuă să fie simptomatici în timp ce primesc inhibitori ai ECA şi p-blocante, medicii au de ales între adăugarea unui ARB sau a unui blocant al receptorilor de aldosteron. Majoritatea au ales un blocant al receptorilor de aldosteron, pe baza reducerii mortalităţii în RALES şi EPHESUS şi din cauza credinţei într-o mai mare suprapunere mecanică între inhibitorii ACE şi BRA. Experienţa limitată, împreună cu îngrijorarea cu privire la riscul de hiperkaliemie, a exclus o recomandare generală pentru luarea în considerare a combinaţiei tuturor celor trei clase de agenţi. Utilizarea oricăruia dintre aceşti agenţi, dar în special a blocanţilor receptorilor de aldosteron în combinaţie fie cu un inhibitor ECA, fie cu un BRA, necesită o monitorizare atentă a nivelurilor de potasiu seric.

CARACTERISTICILE PACIENȚILOR ŞI BENEFICIILE BLOCULUI SISTEMULUI RENINA-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON

Pe baza studiilor clinice descrise anterior, ghidurile de practică clinică pentru insuficienţa cardiacă au susţinut prescrierea de inhibitori ai ECA pentru toţi pacienţii cu FEVS redusă87, iar ghidurile din 2006 au susţinut ARB pentru pacienţii cu intoleranţă la inhibitorii ECA86. sau mai puţin probabil să beneficieze clinic de pe urma tratamentului conceput pentru a inhiba RAAS.

Severitatea bolii şi efectele medicamentelor

Este de la sine înţeles că pacienţii cu cel mai mare grad de activare a RAAS ar avea cea mai mare şansă de a beneficia de inhibitorii ACE sau ARB. Cu toate acestea, gradul de activare este dificil de măsurat la un anumit pacient, deoarece activitatea reninei plasmatice variază cu încărcarea cu sodiu şi deoarece producţia de angiotensină II şi expresia receptorului de angiotensină sunt reglate la nivel local de ţesut. Cu toate acestea, există o corelaţie aproximativă între activarea RAAS şi severitatea sindromului clinic de insuficienţă cardiacă.34-88-89.

În cadrul studiilor care demonstrează beneficiul clinic pentru inhibitorii ECA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, diferenţa dintre rezultatele medicamentului activ şi placebo pare a fi mai marcată în studiile în care insuficienţa cardiacă clinică a fost cea mai severă (vezi Tabelul 45-1). CONSENSUS a demonstrat o reducere cu 31% a mortalităţii după 1 an de terapie în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă de clasa IV trataţi cu enalapril. Studiul de tratament SOLVD, a cărui populaţie a fost formată predominant din pacienţi cu simptome de clasa II şi III, a demonstrat o reducere cu 16% a mortalităţii cu enalapril. Studiul de prevenire SOLVD, care includea pacienţi care nu necesitau tratament pentru simptomele insuficienţei cardiace, a arătat doar o tendinţă nesemnificativă de 8% către reducerea mortalităţii cu enalapril.

În cadrul studiului de tratament SOLVD, în care intrarea a necesitat o fracţie de ejecţie de 35% sau mai puţin, analiza de subgrup a arătat că pacienţii cu cea mai mică fracţie de ejecţie iniţială au manifestat cel mai mare beneficiu din tratamentul cu enalapril. Într-un substudiu al efectului inhibitorului ECA asupra funcţiei şi volumelor VS în ambele studii SOLVD, enalaprilul a prevenit dilatarea VS în diferite subgrupe, deşi un efect mai mare a fost observat în rândul pacienţilor din studiul de tratament (care au fost simptomatici) decât în rândul celor din studiul de prevenire (care au fost asimptomatici).49,50. Activitatea mediană a reninei plasmatice a fost aproape normală în rândul pacienţilor din studiul de prevenire.89

Hiponatremia a fost legată de o sensibilitate mai mare la tratamentul cu inhibitori ai ECA90, probabil pentru că populaţia cu hiponatremie a inclus o proporţie mai mare de pacienţi cu niveluri plasmatice excesive de renină. Prezenţa hiponatremiei indică o probabilitate mai mare de a dezvolta hipotensiune arterială cu iniţierea unui inhibitor ECA, dar indică şi o probabilitate mai mare de a obţine un beneficiu simptomatic pe termen scurt dacă medicamentul poate fi tolerat. Prezenţa azotemiei şi a hipotensiunii arteriale identifică, de asemenea, pacienţii la care inhibitori ECA şi BRA, care trebuie titraţi cu precauţie, începând cu doze mici de agenţi cu acţiune mai scurtă (de exemplu, captopril, 6,25 mg de trei ori pe zi). Cu toate acestea, dacă se poate stabili regimul de dozare adecvat, este posibil ca aceşti pacienţi să beneficieze de un tratament pe termen lung cu aceşti agenţi.

În ciuda amplitudinii mai mari a beneficiilor clinice demonstrate ale inhibitorilor ECA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clinică mai severă, există dovezi ample - în special, reducerea marcată a progresiei către insuficienţă cardiacă clinică evidentă şi a spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă ca urmare a tratamentului cu enalapril în studiul de prevenire SOLVD - pentru a sprijini utilizarea inhibitorilor ACEEF la pacienţii cu LVV asimptomatici.

Inhibarea sistemului renină-angiotensină ca strategie preventivă

Există tot mai multe dovezi că agenţii care inhibă RAAS la pacienţii selectivi fără insuficienţă cardiacă sau FEVS redusă pot fi utilizaţi ca mijloc de prevenire a dezvoltării insuficienţei cardiace. Studiul HOPE oferă un sprijin puternic pentru utilizarea inhibitorilor ECA la pacienţii cu boală aterosclerotică evidentă clinic şi la cei cu diabet şi un factor de risc suplimentar pentru boală aterosclerotică, dar cu absenţa insuficienţei cardiace clinice sau a fracţiei de ejecţie reduse.85 Printre efectele ramiprilului în acest studiu a fost o reducere cu 23% a dezvoltării insuficienţei cardiace. Măsura în care acest efect este mediat prin reducerea incidenţei infarctului miocardic, spre deosebire de un efect protector direct asupra miocardului, este incertă. Două studii, Trialul Irbesartan şi Nefropatia Diabetică (IDNT)91 şi Reducerea

ale punctelor finale în studiul privind diabetul zaharat non-insulino-dependent (RENAAL)81, au demonstrat rezultate clinice îmbunătăţite cu utilizarea ARA la pacienţii cu funcţie renală alterată. Printre pacienţii diabetici cu creşteri uşoare ale proteinelor urinare şi ale nivelului creatininei serice, ARB au prevenit progresia către insuficienţă renală mai avansată, în plus faţă de păstrarea funcţiei renale. În plus, tratamentul pare să reducă incidenţa insuficienţei cardiace, deşi aceasta din urmă nu a fost un obiectiv prespecificat.

Inhibarea sistemului renină-angiotensină la pacienţii cu fracţiune de ejecţie a ventriculului stâng conservată (vezi capitolul 48)

Pentru studiile clinice pe scară largă până în prezent, în care au fost raportate efectele fie ale inhibitorilor ECA, fie ale BRA asupra rezultatelor clinice în insuficienţa cardiacă, criteriile de intrare au inclus FEVS redusă. Există o raţiune amplu pentru a anticipa că inhibitorii ACE sau BRA, sau ambele, ar oferi beneficii în rezultatele clinice la mulţi pacienţi cu FEVS conservată. Majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi FEVS conservată, cu ventricul stâng nedilatat, au hipertrofie VS ca urmare a hipertensiunii arteriale de lungă durată. S-a demonstrat că atât inhibitorii ECA, cât şi BRA-urile încetinesc progresia sau induc regresia hipertrofiei VS la pacienţii hipertensivi92-93 prin efectele lor antihipertensive şi poate prin efectele directe asupra miocardului. S-a demonstrat că angiotensina II are un efect lusitrop negativ (adică, îmbunătăţeşte relaxarea miocardică) la modelele animale de hipertrofie VS94, iar în studiile la om, relaxarea este accelerată în timpul perfuziei intracoronariane a unui inhibitor ECA la pacienţii cu hipertrofie VS95.

Până în prezent, sprijinul direct pentru inhibarea RAAS la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi FEVS conservată este disponibil numai din studiile mici care au sugerat îmbunătăţirea cu inhibitori ai ECA sau ARB a simptomelor sau măsurilor capacităţii funcţionale la astfel de pacienţi. Rezultatele studiului I-PRESERVE nu au arătat nicio dovadă clară a beneficiului.79

Până când sunt disponibile mai multe date, utilizarea agenţilor care inhibă RAAS rămâne o consideraţie rezonabilă pentru majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi FEVS conservată, în special cei cu boală hipertensivă, hipertrofică. Dincolo de eficacitatea inhibitorilor ECA şi a BRA ca agenţi antihipertensivi eficienţi, un număr mare dintre aceşti

pacienţi cu boală aterosclerotică, diabet şi insuficienţă renală sunt probabil să îndeplinească criteriile de includere pentru studiile care au raportat rezultate clinice îmbunătăţite cu unul sau altul dintre aceşti agenţi. Se speră că rezultatele investigaţiilor în curs cu antagonişti RAAS vor oferi o direcţie mai clară în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi LVEF conservată.

Factori genetici şi rasiali care influenţează răspunsul la inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (vezi capitolele 42 şi 49)

Viitorul este promiţător pentru identificarea factorilor genetici care pot influenţa răspunsul la o anumită abordare farmacologică. Atât oportunităţile, cât şi obstacolele din acest domeniu sunt evidente în cazul polimorfismului genei ACE, care a fost explorat pe scară largă pentru efectul său asupra dezvoltării bolilor cardiovasculare. În special, o ştergere homozigotă a unui marker de 287 de perechi de baze (d, d) în gena ACE umană este asociată cu niveluri mai mari de exprimare a ACE miocardice şi a fost legată în mod variabil de incidenţa crescută a infarctului miocardic, hipertrofiei VS şi insuficienţei cardiace. Cu toate acestea, aceste observaţii au fost extrem de variabile; multe studii au arătat că nu există nicio relaţie. Este probabil ca polimorfismul ACE să interacţioneze cu mulţi alţi factori genetici necunoscuţi şi astfel importanţa sa depinde de populaţia investigată. Chiar şi în cadrul populaţiilor care au prezentat o relaţie semnificativă, contribuţia polimorfismului ACE la riscul statistic general de boală a fost relativ mică.

O serie de observaţii au susţinut punctul de vedere al variabilităţii ca răspuns la intervenţia RAAS pe baza rasei. În general, afro-americanii tind să aibă o proporţie mai mare de hipertensiune arterială cu renină scăzută decât omologii lor non-afro-americani. Descoperiri similare au fost observate într-o analiză post-hoc a studiilor V-HeFT I şi II.100 Cu toate acestea, astfel de constatări nu trebuie interpretate ca o justificare pentru reţinerea tratamentului cu inhibitori ECA sau ARB de la pacienţii afro-americani. Proporţia de pacienţi afro-americani investigaţi în SOLVD a fost mică şi nu se poate trage nicio concluzie dintr-o analiză a efectului tratamentului exclusiv în cadrul acestui subgrup. În plus, afro-americanii nu sunt în niciun caz omogeni genetic şi, deşi poate fi prezentă o tendinţă generală a populaţiei, mulţi afro-americani ar beneficia probabil de un tratament îndreptat către RAAS. Singura modalitate de a rezolva această întrebare ar fi efectuarea unui studiu controlat cu placebo exclusiv printre afro-americani, dar un studiu în care placebo este înlocuit cu un inhibitor ECA ar fi lipsit de etică.

Studiile clinice în curs şi viitoare vor include metode de screening pentru anumite genotipuri pentru corelarea lor cu efectul clinic. Legătura genomică cu răspunsul la un anumit tratament va fi demonstrată mai lent pentru insuficienţa cardiacă - un sindrom multiform care este produsul complex al mai multor factori genetici şi de mediu - decât pentru afecţiunile care sunt mai direct legate de un număr mic de variabile genetice.

CARACTERISTICI ŞI RECOMANDĂRI DE DOZARE PENTRU AGENŢI SPECIFICI

Cei doi factori care au prezentat cea mai mare variabilitate între inhibitorii ECA sunt farmacocinetica şi legarea de ţesut. Pe baza diferenţelor în timpul de înjumătăţire plasmatică, care au determinat proiectarea studiului clinic, intervalele de dozare recomandate pentru inhibitorii ECA variază de la o dată pe zi la trei ori pe zi (Tabelul 45-3). Majoritatea pacienţilor tolerează destul de bine iniţierea unui inhibitor ECA sau ARA. Cu toate acestea, atunci când tratamentul este iniţiat la pacienţii cu risc de toxicitate, în special cei cu tensiune arterială marginală sau funcţie renală marginală, este înţelept să începeţi cu doze mici şi să luaţi în considerare un agent cu un timp de înjumătăţire plasmatică scurt, cum ar fi captoprilul.

Într-un studiu, s-a observat o relativă economisire a funcţiei renale cu captopril, în comparaţie cu enalapril101, probabil din cauza unei economii intermitente a presiunii de filtrare glomerulară. Pe parcursul zilelor sau săptămânilor de tratament, nu este clar că această diferenţă reprezintă un avantaj semnificativ, în măsura în care variaţia efectului medicamentului în intervalul de dozare este probabil să confere eficacitate intermitentă, precum şi economisirea intermitentă a filtrării glomerulare. Rata redusă de filtrare glomerulară cu inhibitori ai ECA şi cu BRA nu reprezintă un efect toxic renal. De fapt, se crede că reducerea cronică a presiunii de filtrare glomerulară contribuie la protecţia renală cu inhibarea pe termen lung a RAAS, în special la pacienţii diabetici.102 Cu toate acestea, iniţierea cu un agent cu acţiune scurtă permite inversarea mai rapidă a funcţiei renale atunci când funcţia scade la un interval inacceptabil clinic. Odată ce se demonstrează că un pacient tolerează inhibarea RAAS, a

Se poate face apoi tranziţia către un agent cu acţiune mai lungă, care va fi mai propice pentru complianţa pacientului.

Legarea de ţesut a diferiţilor inhibitori ai ECA este semnificativ variabilă. Importanţa clinică a acestei variabilităţi a fost sugerată de studiile pe animale care au arătat efecte diferenţiate asupra remodelării cardiovasculare între agenţii cu legare variată de ţesut, în prezenţa unor efecte comparabile asupra hemodinamicii sistemice. Nu este clar dacă aceste diferenţe se traduc în trăsături de diferenţiere relevante clinic. Enalaprilul, care are legare scăzută de ţesut în comparaţie cu alţi inhibitori ECA, s-a dovedit într-o varietate de studii clinice a fi foarte eficient în reducerea morbidităţii şi mortalităţii în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. O comparaţie individuală la scară largă a rezultatelor clinice ar ajuta la rezolvarea problemei relevanţei legării ţesuturilor pentru eficacitatea clinică.

A fost la fel de dificil să se stabilească dozele optime pentru inhibitorii ACE şi ARB şi blocanţii receptorilor de aldosteron (Tabelele 45-3, 45-4 şi, respectiv, 45-5). Selectarea dozelor în cadrul studiilor clinice a rezultatului s-a bazat pe studii de doze mici, în care cercetătorii au avut tendinţa de a examina efectele hemodinamice acute ale acestor agenţi. Datele disponibile doză-răspuns nu sunt probabil să fie definitive, chiar şi în ceea ce priveşte efectele hemodinamice, deoarece este probabil ca cele mai mari relaţii hemodinamice doză-răspuns să fie neliniare. Mai mult, există puţine motive să ne aşteptăm că o doză care este „optimă” pentru obţinerea unui răspuns hemodinamic acut dat va

reprezenta doza care este optimă pentru obţinerea unor rezultate clinice îmbunătăţite cu o frecvenţă acceptabilă a evenimentelor adverse.

Răspunsul practic la întrebarea privind dozajul a fost de a recomanda strategia de dozare care s-a dovedit că atinge un rezultat clinic dat la nivelul unei populaţii, cu acceptarea posibilităţii ca o doză sau strategie alternativă, dacă ar fi fost testată, ar fi funcţionat şi mai bine. Este tipic ca astfel de strategii să implice titrare în sus la o anumită ţintă, prin care titrarea este oprită sau inversată dacă se observă un efect advers. Dozele maxime recomandate enumerate în Tabelul 45-3 tind să reprezinte dozele ţintă în studiile care au demonstrat o morbiditate, mortalitate redusă sau ambele. De exemplu, doza ţintă de enalapril în studiile SOLVD a fost de 10 mg de două ori pe zi. Strategia de titrare a dus la o doză medie în cadrul grupelor de tratament activ de 16,6 mg/zi în studiul de tratament şi 16,7 mg/zi în studiul de prevenire.

Au fost făcute încercări de a clarifica problema dozării în studiile în care au fost comparate rezultatele clinice ale administrării de doze mari versus mici ale unui inhibitor ECA. În studiul ATLAS, cercetătorii au comparat doze mici cu doze mari de lisinopril la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolică VS (LVEF <30%). Dozele medii pentru primitorii cu doze mari au ajuns la 33,4 mg/zi, spre deosebire de 4,5 mg/zi pentru primitorii cu doze mici. În acest studiu pe termen lung, primitorii cu doze mari au demonstrat o tendinţă către ratele de mortalitate îmbunătăţite (8% reducere a riscului relativ, P = 0,13), dar o reducere semnificativă a obiectivului combinat de deces şi spitalizare (24% reducere a riscului relativ, P = 0,002). Aceste date sugerează că tratamentul cu doze mari de inhibitori ai ECA este superior terapiei cu doze mici, deşi nu cu o marjă mare. O dovadă suplimentară a acestei interacţiuni doză-rezultat a fost furnizată de Luzier şi asociaţii, care au analizat doza de inhibitor al ECA şi ratele de reinterne dintr-o analiză retrospectivă a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Ei au raportat că ratele de reinterne au fost semnificativ mai mari (28%) în rândul pacienţilor care au luat doze mai mici de enalapril (<5 mg/zi sau echivalent cu inhibitori ECA) decât în rândul celor care au primit doze recomandate de enalapril (<20 mg/zi sau echivalent cu inhibitori ECA). Astfel, aceste date susţin ideea că titrarea dozelor de inhibitori ai ECA la nivelurile recomandate sau maxime este superioară terapiei cu doze mici în prevenirea spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă.

## INTERACŢII MEDICAMENTE POTENCIALE ALE INHIBITORILOR ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI

Studiul Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) a repartizat aleatoriu peste 1500 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă din clasele II până la IV NYHA şi cu FEVS mai mică de 35% pentru a primi warfarină, aspirină sau clopidogrel. Obiectivul principal a fost mortalitatea de orice cauză, accidentul vascular cerebral nefatal şi infarctul miocardic nefatal. După o perioadă medie de urmărire de 2,5 ani, nu au existat diferenţe în ceea ce priveşte obiectivul principal între cele trei grupuri. Pacienţii trataţi cu warfarină au prezentat mai puţine spitalizări pentru insuficienţă cardiacă decât pacienţii trataţi cu aspirină. O perspectivă suplimentară asupra acestei probleme poate fi aruncată de rezultatele studiului în curs de desfăşurare cu Warfarină versus Aspirina în Fracţia de ejecţie cardiacă redusă (WARCEF).

DIRECȚII VITORIALE

În două studii mici separate, semnificaţia polimorfismului receptorului AT1 A1166C a fost analizată pentru orice interacţiune cu polimorfismul de ştergere a ACE. Printre pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică care au fost homozigoţi pentru alela de deleţie ACE (d, d), ratele de supravieţuire au fost mai slabe atunci când au fost homozigoţi sau heterozigoţi pentru alela 1166C. Această combinaţie de genotipuri aparent nefavorabile a fost asociată cu prezenţa anomaliilor de umplere diastolică, determinate prin ecocardiografie la pacienţii cu FEVS normală. Rezultatele ambelor studii destul de mici necesită confirmare în studiile clinice prospective la scară mai mare. Cu toate acestea, ele demonstrează puterea potenţială a analizelor genomice în identificarea pacienţilor cu risc ridicat. Şi mai interesantă va fi determinarea acelor genotipuri care conferă o probabilitate mare de răspuns la o anumită terapie; scopul final este terapia individualizată, direcţionată pentru a optimiza rezultatele clinice.

REFERINȚE

Antonaccio, MJ (1983). Dezvoltarea şi farmacologia inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. J Pharmacol, 14, 29-45.

Urata, H., Healy, B., Stewart, RW, şi colab. (1990). Căile de formare a angiotensinei II în inimile umane normale şi în deficienţă. Circ Res, 66, 883-890.

Urata, H., Boehm, KD, Philip, A., et al. (1993). Localizarea celulară şi distribuţia regională a unei chimaze care formează angiotensină II în inima umană. J Clin Invest, 91, 1269-1281.

MacFadyen, RJ, Lee, AF, Morton, JJ şi colab. (1999). Cât de des sunt crescute concentraţiile de angiotensină II şi aldosteron în timpul tratamentului cronic cu inhibitori ai ECA în insuficienţa cardiacă? Inima, 82, 57-61.

Roig, E., Perez-Villa, F., Morales, M., et al. (2000). Implicaţiile clinice ale creşterii angiotensinei II plasmatice în ciuda terapiei cu inhibitori ai ECA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Eur Heart J, 21, 53-57.

Linz, W., Wiemer, G., Gohlke, P., şi colab. (1995). Contribuţia kininelor la acţiunile cardiovasculare ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. Pharmacol Rev, 47, 25-49.

Linz, W., Wiemer, G., & Scholkens, BA (1993). Contribuţia bradikininei la efectele cardiovasculare ale ramiprilului. J Cardiovasc Pharmacol, 22, S1-S8.

Baumgarten, CR, Linz, W., Kunkel, G., şi colab. (1993). Ramiprilatul creşte fluxul de bradikinină din inimile izolate de şobolan. Br J Pharmacol, 108, 293-295.

Mombouli, JV şi Vanhoutte, PM (1999). Disfuncţia endotelială: de la fiziologie la terapie. J Mol Cell Cardiol, 31, 61-74.

Yamasaki, S., Sawada, S., Komatsu, S., şi colab. (2000). Efectele bradikininei asupra sintezei prostaglandinei I(2) în celulele endoteliale vasculare umane. Hipertensiune arterială, 36, 201-207.

McDonald, KM, Mock, J., D'Aloia, A., et al. (1995). Antagonismul bradicininei inhibă efectul anti-creştere al inhibării enzimei de conversie în miocardul câinelui după necroza miocardică transmurală discretă. Tiraj, 91, 2043-2048.

Wollert, KC, Studer, R., Doerfer, K., et al. (1997). Efectele diferenţiale ale kininelor asupra hipertrofiei cardiomiocitelor şi matricei interstiţiale de colagen în miocardul supravieţuitor după infarctul miocardic la şobolan. Tiraj, 95, 1910-1917.

Linz, W., & Scholkens, BA (1992). Un antagonist specific al receptorului B2-bradikinină HOE 140 elimină efectul antihipertrofic al ramiprilului. Br J Pharmacol, 105, 771-772.

Matsubara, H. (1998). Rolul patofiziologic al receptorului angiotensinei II de tip 2 în bolile cardiovasculare şi renale. Circ Res, 83, 1182-1191.

Yamada, T., Horiuchi, M., & Dzau, VJ (1996). Receptorul angiotensinei II de tip 2 mediază moartea celulară programată. Proc Natl Acad Sci USA, 93, 156-160.

Mulrow, PJ (1999). Reglarea angiotensinei II şi a aldosteronului. Regul Pept, 80, 27-32.

Biollaz, J., Brunner, HR, Gavras, I., et al. (1982). Terapia antihipertensivă cu MK 421: relaţii angiotensină II-renină pentru a evalua eficacitatea blocării enzimei de conversie. J Cardiovasc Pharmacol, 4, 966-972.

Young, MJ, Lam, EYM şi Rickard, AJ (2007). Activarea receptorilor mineralocorticoizi şi fibroza cardiacă. Clin Sci, 112, 467-475.

Delyani, JA, Robinson, EL şi Rudolph, AE (2001). Efectul unui antagonist selectiv al receptorului de aldosteron în infarctul miocardic. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 281, H647-H654.

Suzuki, G., Morita, H., Mishima, T., et al. (2002). Efectele monoterapiei pe termen lung cu eplerenonă, un nou blocant al aldosteronului, asupra progresiei disfuncţiei ventriculare stângi şi remodelării la câinii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 106, 2967-2972.

Silvestre, JS, Heymes, C., Oubenaissa, A., et al. (1999). Activarea producţiei de aldosteron cardiac în infarctul miocardic de şobolan: efectul blocării receptorului de angiotensină II şi rolul în fibroza cardiacă. Circulation, 99, 2694-2701.

Weber, KT (1999). Aldosteron şi spironolactonă în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 341, 753-755.

Zhao, W., Ahokas, RA, Weber, KT şi colab. (2006). Evenimente moleculare şi celulare cardiace induse de angiotensină II: rolul aldosteronului. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291, H336-H343.

Weber, KT, Brilla, CG, Campbell, SE, et al. (1993). Fibroza miocardică: rolul angiotensinei II şi aldosteronului. Basic Res Cardiol, 88 (Suppl. 1), 107-124.

Rude, MK, Duhaney, TAS, Kuster, GM şi colab. (2005). Aldosteronul stimulează metaloproteinazele matriceale şi speciile reactive de oxigen în cardiomiocitele ventriculare de şobolan adulţi. Hipertensiune arterială, 46, 555-561.

Mano, A., Tatsumi, T., Shiraishi, J., et al. (2004). Aldosteronul induce direct apoptoza miocitelor prin căi dependente de calcineurină. Circulation, 110, 317-323.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. N Engl J Med, 341, 709-717.

Jaffe, IZ, Tintut, Y., Newfell, BG şi colab. (2007). Activarea receptorilor mineralocorticoizi favorizează calcificarea celulelor vasculare. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 27, 799-805.

Jaffe, IZ şi Mendelsohn, ME (2005). Angiotensina II şi aldosteronul reglează transcripţia genelor prin receptorii mineralocorticoizi funcţionali în celulele musculare netede ale arterei coronare umane. Circ Res, 96, 643-650.

Levine, TB, Olivari, MT, Garberg, V., et al. (1984). Răspunsul hemodinamic şi clinic la enalapril, un inhibitor al enzimei de conversie cu acţiune prelungită, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 69, 548-553.

Uretsky, BF, Shaver, JA, Liang, CS şi colab. (1988). Modularea efectelor hemodinamice cu un inhibitor al enzimei de conversie: relaţia acută doză-răspuns hemodinamică a unui nou inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, lisinopril, cu observaţii asupra răspunsurilor clinice, funcţionale şi biochimice pe termen lung. Am Heart J, 116, 480-488.

Ader, R., Chatterjee, K., Ports, T., et al. (1980). Îmbunătăţirea hemodinamică şi clinică imediată şi susţinută a insuficienţei cardiace cronice de către un inhibitor oral al enzimei de conversie a angiotensinei. Circulation, 61, 931-937.

Patten, RD, Kronenberg, MW, Benedict, CR şi colab. (1997). Efectele acute şi pe termen lung ale inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei, enalapril, asupra activităţii adrenergice şi a sensibilităţii în timpul efortului la pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. Am Heart J, 134, 37-43.

Benedict, CR, Johnstone, DE, Weiner, DH şi colab. (1994). Relaţia activării neuroumorale cu variabilele clinice şi gradul de disfuncţie ventriculară: un raport din Registrul Studiilor privind disfuncţia ventriculară stângă. Anchetatorii SOLVD. J Am Coll Cardiol, 23, 1410-1420.

Gottlieb, SS, Dickstein, K., Fleck, E., et al. (1993). Efectele hemodinamice şi neurohormonale ale antagonistului angiotensinei II losartan la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circulaţie, 88, 1602-1609.

Havranek, EP, Thomas, I., Smith, WB, et al. (1999). Eficacitatea hemodinamică şi clinică benefică pe termen lung în funcţie de doză a irbesartanului în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 33, 1174-1181.

Crozier, I., Ikram, H., Awan, N., şi colab. (1995). Losartan în insuficienţa cardiacă. Efecte hemodinamice şi tolerabilitate. Grupul de studiu hemodinamic Losartan. Circulation, 91, 691-697.

Baruch, L., Anand, I., Cohen, IS, şi colab. (1999). Efecte hemodinamice şi hormonale crescute pe termen scurt şi lung ale unui blocant al receptorilor de angiotensină adăugate la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Grupul de studiu pentru Vasodilatator Heart Failure Trial (V-HeFT). Circulation, 99, 2658-2664.

Sadoshima, J., Xu, Y., Slayter, HS, et al. (1993). Eliberarea autocrină a angiotensinei II mediază hipertrofia indusă de întindere a miocitelor cardiace. Cell, 75, 977-984.

Sadoshima, J., & Izumo, S. (1993). Caracterizarea moleculară a hipertrofiei miocitelor cardiace indusă de angiotensină II şi hiperplaziei fibroblastelor cardiace: rolul critic al subtipului receptorului AT1. Circ Res, 73, 413-423.

Pfeffer, MA, Pfeffer, JM, & Braunwald, E. (1979). Dimensiunea infarctului miocardic şi funcţia ventriculară la şobolani. Circ Res, 44, 503-512.

Pfeffer, MA, Pfeffer, JM, Steinberg, C., et al. (1985). Supravieţuirea după un infarct miocardic experimental: efectele benefice ale terapiei pe termen lung cu captopril. Circulation, 72, 406-412.

Pfeffer, JM, Pfeffer, MA, & Braunwald, E. (1985). Influenţa captoprilului cronic asupra ventriculului stâng infarctat al şobolanului. Circ Res, 57, 84-95.

Taylor, K., Patten, RD, Smith, JJ, şi colab. (1998). Efectele divergente ale inhibiţiei enzimei de conversie a angiotensinei şi ale antagonismului receptorilor angiotensinei II asupra proliferării celulare miocardice şi a depunerilor de colagen după infarct miocardic la şobolani. J Cardiovasc Pharmacol, 31, 654-660.

Kim, S., Yoshiyama, M., Izumi, Y., şi colab. (2001). Efectele combinaţiei de inhibitor ACE şi blocant al receptorilor de angiotensină asupra remodelării cardiace, funcţiei cardiace şi supravieţuirea în insuficienţa cardiacă de şobolan. Tiraj, 103, 148-154.

Mankad, S., d'Amato, TA, Reichek, N., şi colab. (2001). Antagonismul combinat al receptorilor angiotensinei II şi inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei atenuează şi mai mult remodelarea ventriculară stângă postinfarct. Circulation, 103, 2845-2850.

Sharpe, N., Smith, H., Murphy, J., şi colab. (1991). Prevenirea precoce a disfuncţiei ventriculare stângi după infarct miocardic cu inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei. Lancet, 337, 872-876.

St. John Sutton, M., Pfeffer, MA, Plappert, T., şi colab. (1994), pentru anchetatorii SAVE. Măsurătorile ecocardiografice bidimensionale cantitative sunt predictori majori ai evenimentelor cardiovasculare adverse după infarctul miocardic acut, efectul protector al captoprilului. Circulaţie, 89, 68-75.

Konstam, MA, Rousseau, MF, Kronenberg, MW, et al. (1992). Efectele inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei, enalapril, asupra progresiei pe termen lung a disfuncţiei ventriculare stângi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 86, 431-438.

Konstam, MA, Kronenberg, MW, Rousseau, MF şi colab. (1993), pentru investigatorii SOLVD. Efectele inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei, enalapril, asupra progresiei pe termen lung a dilataţiei ventriculare stângi la pacienţii cu disfuncţie sistolică asimptomatică. Circulation, 88, 2277-2283.

Konstam, MA, Patten, RD, Thomas, I., şi colab. (2000). Efectele losartanului şi captoprilului asupra volumelor ventriculare stângi la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă: rezultate ale substudiului ELITE privind funcţia ventriculară. Am Heart J, 139, 1081-1087.

McKelvie, RS, Yusuf, S., Pericak, D., et al. (1999). Comparaţia dintre candesartan, enalapril şi combinaţia lor în insuficienţa cardiacă congestivă: studiu pilot de evaluare randomizată a strategiilor pentru disfuncţia ventriculară stângă (RESOLVD). Anchetatorii studiului pilot RESOLVD. Circulaţie, 100, 1056-1064.

Solomon, SD, Skali, H., Anavekar, NS, şi colab. (2005). Modificări ale dimensiunii şi funcţiei ventriculare la pacienţii trataţi cu valsartan, captopril sau ambele după infarct miocardic. Circulation, 111, 3411-3419.

Hayashi, M., Tsutamoto, T., Wada, A., et al. (2003). Administrarea imediată de spironolactonă antagonist al receptorilor mineralocorticoizi previne remodelarea ventriculară stângă post-infarct asociată cu suprimarea unui marker al sintezei de colagen miocardic la pacienţii cu primul infarct miocardic acut anterior. Circulation, 107, 2559-2565.

Kasama, S., Toyama, T., Kumakura, H., şi colab. (2003). Efectul spironolactonei asupra activităţii nervoase simpatice cardiace şi remodelării ventriculare stângi la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. J Am Coll Cardiol, 41, 574-581.

Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B., Pitt B, et al. (2010). Studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, care evaluează efectul antagonismului aldosteronului cu epleranonă asupra remodelării ventriculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată şi disfuncţie sistolică ventriculară stângă. Circ Heart Fail, 3, 347-353.

Ziesche, S., Cobb, FR, Cohn, JN, şi colab. (1993). Combinaţia de hidralazina şi dinitrat de izosorbid îmbunătăţeşte toleranţa la efort în insuficienţa cardiacă. Rezultate de la V-HeFT I şi V-HeFT II. Grupul de Studii Cooperative V-HeFT VA. Tiraj, 87, VI-56-VI-64.

Un studiu controlat cu placebo al captoprilului în insuficienţa cardiacă congestivă cronică refractară. Grupul de cercetare multicentric Captopril. (1983). J Am Coll Cardiol, 2, 755-763.

Riegger, GA (1991). Efectele quinaprilului asupra toleranţei la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată. Eur Heart J, 12, 705-711.

Lang, RM, Elkayam, U., Yellen, LG, et al. (1997). Efectele comparative ale losartanului şi enalaprilului asupra capacităţii de efort şi a stării clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Investigatorii studiului privind exerciţiul pilot Losartan. J Am Coll Cardiol, 30, 983-991.

Vescovo, G., Dalla Libera, L., Serafini, F., et al. (1998). Toleranţă îmbunătăţită la efort după losartan şi enalapril în insuficienţa cardiacă: corelaţie cu modificările compoziţiei lanţului greu al miozinei musculare scheletice. Tiraj, 98, 1742-1749.

Riegger, GA, Bouzo, H., Petr, P., et al. (1999). Îmbunătăţirea toleranţei la efort şi a simptomelor insuficienţei cardiace congestive în timpul tratamentului cu candesartan cilexetil. Simptome, tolerabilitate, răspuns la exerciţiul de studiu al Candesartan Cilexetil în investigatorii de insuficienţă cardiacă (STRETCH). Circulation, 100, 2224-2230.

Efectele enalaprilului asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă severă. Rezultatele studiului cooperativ de supravieţuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). Grupul de studiu CONSENSUS Trial. (1987). N Engl J Med, 316, 1429-1435.

Efectul inhibării enzimei de conversie a angiotensinei cu enalapril asupra supravieţuirii la pacienţii cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng redus şi insuficienţă cardiacă congestivă: rezultatele studiului de tratament al Studiilor privind disfuncţia ventriculară stângă (SOLVD); un studiu randomizat dublu-orb. (1991). N Engl J Med, 325, 293-302.

Investigatorii SOLVD (1992). Efectul enalaprilului asupra mortalităţii şi dezvoltării insuficienţei cardiace la pacienţii asimptomatici cu fracţii de ejecţie ventriculare stângi reduse. N Engl J Med, 327, 685-691.

Pfeffer, MA, Braunwald, E., Moye, LA, et al. (1992). pentru anchetatorii SAVE. Efectul captoprilului asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 327, 669-677.

Cleland, JG, Erhardt, L., Murray, G., şi colab. (1997). Efectul ramiprilului asupra morbidităţii şi modului de deces în rândul supravieţuitorilor infarctului miocardic acut cu dovezi clinice de insuficienţă cardiacă. Un raport al anchetatorilor studiului AIRE. Eur Heart J, 18, 41-51.

Uretsky, BF şi Sheahan, RG (1997). Prevenirea primară a morţii subite cardiace în insuficienţa cardiacă: va fi soluţia şocantă? J Am Coll Cardiol, 30, 1589-1597.

Uretsky, BF, Thygesen, K., Armstrong, PW, şi colab. (2000). Constatări coronariene acute la autopsie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu moarte subită: rezultate din studiul de evaluare a tratamentului cu lisinopril şi supravieţuire (ATLAS). Circulation, 102, 611-616.

Pitt, B., Poole-Wilson, PA, Segal, R., et al. (2000). Efectul losartanului în comparaţie cu captopril asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică: studiu randomizat - Studiul de supravieţuire al insuficienţei cardiace Losartan ELITE II. Lancet, 355, 1582-1587.

Pitt, B., Segal, R., Martinez, FA, şi colab. (1997). Studiu randomizat de losartan versus captopril în brevetele de peste 65 de ani cu insuficienţă cardiacă (Evaluarea Losartanului în studiul pentru vârstnici, ELITE). Lancet, 349, 747-752.

Cohn, JN, & Tognoni, G. (2001). Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficienţa cardiacă cronică. N Engl J Med, 345, 1667-1675.

Pfeffer, MA, Swedberg, K., Granger, CB, et al. (2003). Efectele candesartanului asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: programul CHARM-Overall. Lancet, 362, 759-766.

McMurray, JJ, Ostergren, J., Swedberg, K., şi colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolică a ventriculului stâng redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. Lancet, 362, 767-771.

Granger, CB, McMurray, JJ, Yusuf, S., şi colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi cu funcţie sistolică redusă a ventriculului stâng, intoleranţi la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. Lancet, 362, 772-776.

Yusuf, S., Pfeffer, MA, Swedberg, K., şi colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi fracţiunea de ejecţie a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. Lancet, 362, 777-781.

McMurray, JJV, Young, JB, Dunlap, ME, şi colab. (2006). Relaţia dintre doza de inhibitor de fond al enzimei de conversie a angiotensinei şi beneficiile candesartanului în studiul

Candesartan în insuficienţa cardiacă: evaluarea reducerii mortalităţii şi morbidităţii (CHARM) - Adăugat. Am Heart J, 151, 985-991.

Pfeffer, MA, McMurray, JJV, Velazquez, EJ şi colab. (2003). Valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat cu insuficienţă cardiacă, disfuncţie ventriculară stângă sau ambele. N Engl J Med, 349, 1893-1906.

Massie, BM, Carson, PE, McMurray, JJ şi colab. (2008). Irbesartan la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie conservată. N Engl J Med, 359, 2456-2467.

Dahlof, B., Devereux, RB, Kjeldsen, SE, et al. (2002). Morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară în studiul de intervenţie cu Losartan pentru reducerea punctului final în hipertensiune arterială (LIFE): un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet, 359, 995-1003.

Brenner, BM, Cooper, ME, de Zeeuw, D., et al. (2001). Efectele losartanului asupra rezultatelor renale şi cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie. N Engl J Med, 345, 861-869.

Jorde, UP, Vittorio, T., Katz, SD şi colab. (2002). Niveluri plasmatice crescute de aldosteron în ciuda inhibării complete a enzimei vasculare de conversie a angiotensinei în insuficienţa cardiacă cronică. Circulaţie, 106, 1055-1057.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 348, 1309-1321.

Juurlink, DN, Mamdani, MM, Lee, DS, et al. (2004). Ratele de hiperkaliemie după publicarea studiului randomizat de evaluare a Aldactone. N Engl J Med, 351, 543-551.

Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., et al. (2000). Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu risc crescut. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. N Engl J Med, 342, 145-153.

Societatea de insuficienţă cardiacă din America. (2006). Insuficienţă cardiacă la pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. J Card Fail, 12, e38-e57.

Konstam, MA, Dracup, K., Baker, DW, et al. (1994). Insuficienţă cardiacă: evaluarea şi îngrijirea pacienţilor cu disfuncţie ventriculară stângă [Linie de practică clinică]. Rockville, MD: Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Agenţia pentru Politică şi Cercetare în Îngrijirea Sănătăţii.

Eriksson, SV, Eneroth, P., Kjekshus, J., et al. (1994). Activarea neuroendocrină în relaţie cu funcţia ventriculară stângă în insuficienţa cardiacă congestivă cronică severă: o analiză de subgrup din Studiul de supravieţuire al Enalaprilului Cooperative Nord Scandinav (CONSENSUS). Clin Cardiol, 17, 603-606.

Benedict, CR, Francis, GS, Shelton, B., şi colab. (1995). Efectul terapiei pe termen lung cu enalapril asupra neurohormonilor la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă. Anchetatorii SOLVD. Am J Cardiol, 75, 1151-1157.

Packer, M., Medina, N., & Yushak, M. (1984). Relaţia dintre concentraţia de sodiu seric şi răspunsurile hemodinamice şi clinice la inhibarea enzimei de conversie cu captopril în insuficienţa cardiacă severă. J Am Coll Cardiol, 3, 1035-1043.

Parving, HH, Lehnert, H., Brochner-Mortensen, J., şi colab. (2001). Efectul irbesartanului asupra dezvoltării nefropatiei diabetice la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med, 345, 870-878.

Dahlof, B. (2001). Hipertrofia ventriculară stângă şi antagonişti ai angiotensinei II. Am J Hypertens, 14, 174-182.

Dahlof, B., & Hansson, L. (1992). Regresia hipertrofiei ventriculare stângi în hipertensiunea esenţială netratată anterior: diferite efecte ale enalaprilului şi hidroclorotiazidei. J Hypertens, 10, 1513-1524.

Schunkert, H., Dzau, VJ, Tang, SS, şi colab. (1990). Creşterea activităţii enzimei de conversie a angiotensinei cardiace de şobolan şi a expresiei ARNm în supraîncărcarea presiunii hipertrofiei ventriculare stângi. Efecte asupra rezistenţei coronariene, contractilităţii şi relaxării. J Clin Invest, 86, 1913-1920.

Kyriakidis, M., Triposkiadis, F., Dernellis, J., et al. (1998). Efectele inhibării enzimei de conversie a angiotensinei cardiace versus circulatorii asupra funcţiei diastolice a ventriculului stâng şi a fluxului sanguin coronarian în cardiomiopatia obstructivă hipertrofică. Circulation, 97, 1342-1347.

Warner, JG, Jr., Metzger, DC, Kitzman, DW, şi colab. (1999). Losartanul îmbunătăţeşte toleranţa la efort la pacienţii cu disfuncţie diastolică şi un răspuns hipertensiv la efort. J Am Coll Cardiol, 33, 1567-1572.

Schunkert, H., Hense, HW, Holmer, SR, şi colab. (1994). Asocierea dintre un polimorfism de deleţie al genei enzimei de conversie a angiotensinei şi hipertrofia ventriculară stângă. N Engl J Med, 330, 1634-1638.

Saunders, E. (1990). Adaptarea tratamentului la pacienţii minoritari. Am J Med, 88, 21S-23S.

Exner, DV, Dries, DL, Domanski, MJ, et al. (2001). Răspuns mai mic la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la negru în comparaţie cu pacienţii albi cu disfuncţie ventriculară stângă. N Engl J Med, 344, 1351-1357.

Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G., et al. (1999). Diferenţele rasiale în răspunsul la terapia pentru insuficienţă cardiacă: analiza studiilor vasodilatatoare-insuficienţă cardiacă. Grupul de studiu privind vasodilatatorul-insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 5, 178-187.

Packer, M., Lee, WH, Yushak, M., şi colab. (1986). Comparaţia dintre captopril şi enalapril la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 315, 847-853.

Lacourciere, Y., Belanger, A., Godin, C., et al. (2000). Comparaţia pe termen lung a losartanului şi enalaprilului asupra funcţiei renale la diabeticii hipertensivi de tip 2 cu nefropatie precoce. KidneyInt, 58, 762-769.

Packer, M., Poole-Wilson, PA, Armstrong, PW, et al. (1999). Efectele comparative ale dozelor mici şi mari ale inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei, lisinopril, asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică. Grupul de studiu ATLAS. Circulation, 100, 2312-2318.

Luzier, AB, Forrest, A., Feuerstein, SG, et al. (2000). Limitarea spitalizărilor cu insuficienţă cardiacă şi a costurilor prin optimizarea dozei inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei. Am J Cardiol, 86, 519-523.

Luzier, AB, Forrest, A., Adelman, M., et al. (1998). Impactul subdozajului inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei asupra ratelor de reinterne în insuficienţa cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 82, 465-469.

Guazzi, M., Pontone, G., & Agostoni, P. (1999). Aspirina înrăutăţeşte performanţa la efort şi schimbul de gaze pulmonare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Am Heart J, 138, 254-260.

Spaulding, C., Charbonnier, B., Cohen-Solal, A., et al. (1998). Interacţiunea hemodinamică acută a aspirinei şi ticlopidinei cu enalapril: rezultatele unui studiu comparativ dublu-orb, randomizat. Circulation, 98, 757-765.

Al-Khadra, AS, Salem, DN, Rand, WM şi colab. (1998). Agenţi antiplachetari şi supravieţuire: o analiză de cohortă din studiul Studii ale disfuncţiei ventriculare stângi (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 31, 419-425.

Teo, KK, Yusuf, S., Pfeffer, M., et al. (2002). Efectele tratamentului pe termen lung cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în prezenţa sau absenţa aspirinei: o revizuire sistematică. Lancet, 360, 1037-1043.

Townend, JN, Doran, J., Lote, CJ, et al. (1995). Efectele hemodinamice periferice ale inhibării sintezei prostaglandinelor în insuficienţa cardiacă congestivă şi interacţiunile cu captopril. Br Heart J, 73, 434-441.

Massie, BM, Collins, JF, Ammon, SE, et al. (2009), pentru anchetatorii procesului WATCH. Studiu randomizat cu warfarină, aspirină şi clopidogrel la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: studiul Warfarină şi terapia antiplachetă în insuficienţa cardiacă cronică (WATCH). Circulaţie, 119, 1616-1624.

Athyros, VG, Mikhailidis, DP, Kakafika, AI, et al. (2007). Reactivarea angiotensinei II şi fenomenele de evadare a aldosteronului în blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron: este soluţia inhibarea reninei orale? Expert Opin Pharmacother, 8, 529-535.

Azizi, M. (2008). Inhibarea directă a reninei: farmacologie clinică. J Mol Med, 86, 647-654.

Mialet Perez, J., Rathz, DA, Petrashevskaya, NN, et al. (2003). Polimorfismele receptorilor betaradrenergici conferă funcţie diferenţială şi predispoziţie la insuficienţă cardiacă. Nat Med, 9, 1300-1305.

Mic, KM, Wagoner, LE, Levin, AM şi colab. (2002). Polimorfismele sinergice ale receptorilor adrenergici P1 şi a2C şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med, 347, 1135-1142.

Liggett, SB, Mialet-Perez, J., Thaneemit-Chen, S., et al. (2006). Un polimorfism în cadrul unui motiv conservat al receptorului beta(1)-adrenergic modifică funcţia cardiacă şi răspunsul betablocant în insuficienţa cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 11288-11293.

Brugts, JJ, de Maat, MP, Boersma, E., et al. (2008). Motivul şi designul Studiului Asociaţiei Genetice Perindopril (PERGENE): o analiză farmacogenetică a terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii cu boală coronariană stabilă. Cardiovasc Drugs Ther, 10, 10.

Andersson, B., Blange, I., & Sylven, C. (1999). Polimorfismul genei receptorului angiotensină II de tip 1 şi pacienţii cu supravieţuire pe termen lung cu insuficienţă cardiacă congestivă idiopatică. Eur J Heart Fail, 1, 363-369.

Wu, CK, Tsai, CT, Hwang, JJ şi colab. (2008). Polimorfismele genelor sistemului renină-angiotensină şi insuficienţa cardiacă diastolică. Eur J Clin Invest, 38, 789-797.

Konstam, MA, Neaton, JD, Dickstein K., et al, (2009), pentru anchetatorii HEAAL. Efectele dozei mari comparativ cu dozele mici de losartan asupra rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (studiu HEAAL): un studiu randomizat, dublu-orb. Lancet, 374, 1840-1848.

CAPITOLUL 46

Demonstrarea efectelor benefice ale terapiei cu p-blocante la pacientii cu insuficienta cardiaca cronica este unul dintre cei mai importanti pasi inainte in tratamentul acestui sindrom. Datorită efectelor lor inotrope negative acute care rezultă din întreruperea suportului adrenergic al inimii în deficienţă, aceşti agenţi au fost iniţial contraindicaţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, agenţii p-blocante previn, de asemenea,

efectele biologice adverse ale semnalizării adrenergice cronice crescute în inima în deficienţă, care este baza pentru efectele lor terapeutice salutare. Într-adevăr, demonstrarea efectelor benefice ale agenţilor p-blocante asupra funcţiei şi rezultatelor cardiace este dovada finală a ipotezei că activarea adrenergică cronică este un determinant major al evoluţiei clinice progresive a insuficienţei cardiace. În plus, analizele detaliate funcţionale, structurale şi ale expresiei genelor au demonstrat oarecum surprinzător că, cu tratamentul cu p-blocante, ventriculul stâng sau drept uman disfuncţional şi remodelat poate reveni la normal şi, în unele cazuri, complet (vezi capitolul 11). Aceasta, la rândul său, a condus la conceptul că aşa-numita boală miocardică în stadiu terminal nu este deloc în stadiu terminal ireversibil şi că este posibil să se dezvolte terapii care să îmbunătăţească anomaliile biologice subiacente ale inimii insuficiente. capacitatea cardiacă şi atât funcţia cardiacă sistolică cât şi diastolică, aşa cum au fost evaluate prin fonocardiografie, curba pulsului carotidian, apexcardiografie şi ecocardiografie în modul M.3 Alte studii mici efectuate de aceiaşi cercetători au confirmat aceste rezultate. Important a fost faptul că ratele de supravieţuire cu terapia p-blocante, în comparaţie cu controalele istorice, s-au îmbunătăţit aparent într-unul dintre primele studii cu insuficienţă cardiacă pe termen lung, în care un rezultat clinic a fost un obiectiv (Figura 46-1).4 20 de ani mai târziu. Concomitent cu acest studiu, analizele studiilor majore postinfarct efectuate de cercetătorii din Statele Unite7 şi Norvegia8 au dezvăluit că p-blocarea a avut cele mai favorabile efecte asupra rezultatelor la pacienţii cu semne de insuficienţă cardiacă sau disfuncţie ventriculară stângă (LV).

Aproximativ în acelaşi timp, au fost raportate date care păreau să rezolve dezbaterea dacă inima în deficienţă a fost supusă unei stimulări adrenergice prea puţine sau prea mari. Anchetatorii de la National Institutes of Health au descoperit că probele de biopsie de la inimile umane în deficienţă au fost epuizate de neurotransmiţătorul adrenergic norepinefrină9 şi că norepinefrina plasmatică sau metaboliţii catecolaminei urinari au fost crescuţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. au fost comparate cu inimile donatoare de organe neutilizate, nedefectuoase; în inimile cu defecţiuni, densitatea receptorilor p şi semnalizarea s-au dovedit a fi semnificativ reduse, ceea ce a fost interpretat ca dovadă atât a expunerii la creşterea activităţii adrenergice, cât şi a unui mecanism responsabil de rezerva miocardică compromisă.

În anii următori, studiile randomizate, controlate cu placebo au demonstrat efectele benefice ale p-blocantelor asupra funcţiei VS, asupra simptomelor şi asupra cursului clinic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică. Administrarea p-blocantelor a fost asociată cu remodelarea inversă a VS (vezi şi capitolul 8) şi o îmbunătăţire a contractilităţii cardiace şi a energiei.14-18,21 Aceste modificări au fost legate de efectele benefice ale p-blocantei asupra mecanismelor intrinseci care duc la disfuncţie şi remodelare miocardică progresivă,17 incluzând metabolismul miocardic miocardic miocardic greu şi metabolismul miocardic miocardic greu, sarcina miocardică grea. expresia genei adenozin trifosfatază

dependentă de calciu (SERCA),22 fosforilarea receptorilor de rianodină23 şi apoptoza miocitelor.24

În ciuda rezultatelor favorabile din majoritatea studiilor iniţiale, eficacitatea p-blocantelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă a rămas controversată în principal din cauza rezultatelor neutre din două studii pe termen scurt25-20 şi a rezultatelor statistice încurajatoare, dar convenţionale nesemnificative din studiile timpurii cu rezultate slabe.

**FIGURA 46-1 Efecte asupra supravieţuirii terapiei p-blocante la pacienţii cu cardiomiopatie. Rezultatele primului studiu al lui Swedberg şi al colegilor4 cu evaluarea supravieţuirii. (De la Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, şi colab. Prelungirea supravieţuirii în cardiomiopatia congestivă prin blocarea receptorilor beta. Lancet 1979;1:1374-1376.)**

în mortalitatea şi spitalizările în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă 675 care au primit p-blocante, în comparaţie cu cei care au primit placebo; aceste studii au fost, în consecinţă, terminate prematur.28-33 Efectele asupra supravieţuirii au fost aditive | la cea a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi au fost de o amploare mai mare decât cele găsite anterior cu aceşti agenţi.34 Studiile ulterioare au vizat CH 46 lărgirea indicaţiilor pentru terapia p-blocante la disfuncţia VS postinfarct precoce, 35 insuficienţă cardiacă severă sau disfuncţia VS, 32, 303 vârste mai mici şi vârste extreme A337, 38, 38, vârste mai înaintate. studiile s-au concentrat pe implementarea terapiei p-blocante şi cum să crească proporţia de pacienţi care le primesc. Condiţiile comorbide, vârsta înaintată şi insuficienţa cardiacă severă s-au dovedit a fi motivele cele mai importante pentru care p-blocantele nu sunt prescrise.

z

n>

MECANISME DE ACŢIUNE (vezi capitolul 10) |

Remodelarea structurală a VS (vezi capitolul 15), pierderea celulelor miocardice şi modificările expresiei genelor par a fi principalele mecanisme care mediază afectarea miocardică indusă de stimularea adrenergică cronică (Figura 40-2). Remodelarea este cauzată de stresul mecanic crescut şi de activarea neurohormonală, iar un rol cheie îl joacă stimularea adrenergică.2,20,21,34 În conformitate cu efectele ~ cronice.

infuziile de izoproterenol45 şi rezultatele studiilor privind supraexpresia miocardică a receptorului p1-adrenergic40, p-blocaţia cronică poate inversa modificările asociate remodelării (adică dilatarea VS, deprimarea contractilităţii miocardice, forma mai sferică a ventriculului stâng). Aceasta demonstrează rolul central al stimulării adrenergice în procesul de remodelare. Creşterea impulsului adrenergic cardiac poate induce modificări în

expresia genelor miocardice22, ceea ce poate explica agravarea progresivă a contractilităţii miocardice, precum şi inducerea hipertrofiei. Semnul distinctiv al alterării mediate adrenergic în expresia genei miocitelor cardiace este inducerea mediată de receptorul p1-adrenergic a programului de gene „fetale", constând dintr-o reglare în sus a genelor peptidei natriuretice şi a lanţului greu de p-miozină exprimate în mod obişnuit în dezvoltarea fetală şi reglarea în jos a genelor a-miozinei exprimate în mod obişnuit în lanţurile grele cardiace şi în figurile SERCA. 40-3; vezi şi capitolul 2).22,47,48 Deoarece a izoforma a miozinei grele

lanţul are activitate adenozin trifosfatază mult mai mare decât are izoforma p, modificarea pentru a favoriza expresia din urmă reduce viteza miocitelor de scurtare şi funcţia contractilă a camerei. Reglarea în jos a SERCA contribuie, de asemenea, la o reducere a funcţiei contractile, în timp ce reglarea în sus a lanţului greu al miozinei produce hipertrofie celulară. Hiperfosforilarea mediată p-adrenergic a receptorilor de rianodină poate contribui la disfuncţia miocardică şi predispune la aritmii.23 P-blocantele inversează aceste efecte mediate p1-adrenergic, iar inversarea remodelării moleculare este foarte corelată cu inversarea remodelării structurale şi îmbunătăţirea funcţiei contractile (Figura224-3).

Un alt efect nefavorabil al impulsului adrenergic crescut este pierderea accelerată a celulelor miocardice. Noradrenalina, la concentraţii similare cu cele găsite în inima în deficienţă (10 până la 100 nmol), poate avea efecte toxice directe şi poate induce apoptoza.24 Inducerea apoptozei prin stimularea receptorului p-adrenergic a fost demonstrată în mod constant atât in vitro, cât şi in vivo. Apoptoza asociată cu ischemie şi reperfuzie, sau cu remodelarea VS postinfarct, poate fi aproape complet eliminată prin administrarea de p-blocante. Cu toate acestea, rolul apoptozei în istoria naturală a insuficienţei cardiace cronice este oarecum controversat49 şi, prin urmare, gradul de beneficiu al blocantului p atribuit acestui mecanism este incert.

Pe lângă îmbunătăţirea funcţiei cardiace, protecţia împotriva aritmiilor letale este un alt efect favorabil major al terapiei cu p-blocante, cu un efect major asupra rezultatelor.50 O discuţie a acestui mecanism depăşeşte scopul acestui capitol, dar efectele benefice ale p-blocantelor asupra morţii subite sunt discutate mai târziu în acest capitol.

CARACTERISTICI FARMACOLOGICE

A ^-AGENŢILOR DE BLOCARE

Fundamentul tratamentului p-blocant al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă a fost protecţia cardiacă faţă de efectele nocive ale stimulării adrenergice, care sunt transduse în principal de receptorii p1-adrenergici. Cu toate acestea, p-blocantele care sunt recomandate de liniile directoare51-53 sau sunt în dezvoltare pentru a trata insuficienţa cardiacă sunt o clasă de agenţi extrem de eterogenă, atât în ceea ce priveşte blocarea receptorului p1-adrenergic, cât şi din punctul de vedere al altor proprietăţi. Diferenţele farmacocinetice şi chimice includ

metabolismul, timpul de înjumătăţire plasmatică şi solubilitatea în lipide. Diferenţele farmacodinamice includ activitatea simpatomimetică intrinsecă (ISA), selectivitatea blocării receptorilor p1-adrenergici, caracteristicile legării de receptorii p1-adrenergici, agonismul invers şi proprietăţile auxiliare care nu au legătură cu blocarea receptorilor adrenergici (Tabelul 46-1).54

P-blocante lipofile versus hidrofile

Toţi agenţii dovediţi a fi eficienţi clinic în insuficienţa cardiacă sunt lipofile. Este posibil ca astfel de agenţi să rămână mai mult sau la concentraţii mai mari în membranele celulare, ceea ce poate fi important pentru efectele lor asupra miocitelor şi aritmiilor cardiace. Atenololul, un agent hidrofil, nu a fost testat în studii ample privind rezultatele prospective la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, ea a fost asociată cu o îmbunătăţire a FEVS şi a capacităţii de efort în studiile mici cu un singur centru54 şi cu rezultate favorabile în analizele retrospective ale bazelor de date de pacienţi.55-50 Aceste date trebuie interpretate ca generatoare de ipoteze şi ar trebui confirmate prin studii randomizate.

Activitate simpatomimetică intrinsecă

Efectele nefavorabile ale ISA au fost demonstrate pentru prima dată de studiile postinfarct57 şi apoi au fost confirmate de constatarea că administrarea unui p-blocant cu ISA ridicat, xamoterol, a fost asociată cu o mortalitate crescută în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. ISA, cum ar fi iniţierea terapiei cu o doză mare de p-blocare, ar fi putut cauza efectele nefaste ale xamoterolului. În plus, unii p-blocante, cum ar fi bucindolol, pot avea ISA la modelele animale mici,00 în care amplificarea proteinei G a semnalizării receptorului p este mai mare, dar nu şi în inima umană01-03, în care amplificarea semnalului este mai mică. Problema ISA a unui p-blocant este în mod evident relevantă numai în inima umană, în care cel mai sensibil test al ISA este fie efectele contractile crescute de forskolină în preparatele izolate ale inimii umane03, fie efectele ritmului cardiac pe timp de noapte măsurate faţă de placebo prin monitorizarea Holter de 24 de ore.01

Selectivitatea blocării receptorilor P1-adrenergici

Dezvoltarea agenţilor cu acţiune selectivă asupra receptorilor p1-adrenergici reprezintă un pas înainte în dezvoltarea p-blocantelor.04 În comparaţie cu agenţii neselectivi anteriori (de exemplu, propranolol), aşa-numitele agenţi p1-selectivi de generaţia a doua s-au dovedit a fi mai bine toleraţi la pacienţii cu boală vasculară periferică concomitentă sau cu boală pulmonară cronică. Agenţii p1-selectivi sunt mai puţin susceptibili de a creşte rezistenţa căilor respiratorii şi nu ar trebui să influenţeze difuzia gazelor alveolare, în măsura în care nu acţionează asupra receptorilor p2-adrenergici alveolari, care reglează reabsorbţia lichidului alveolar.05 Cu toate acestea, avantajele comparative ale agenţilor p1-selectivi asupra funcţiei pulmonare nu au fost întotdeauna demonstrate.

Blocarea receptorilor a1- şi p2-adrenergici poate fi, de asemenea, importantă clinic.20,34,54 Receptorii a1-adrenergici provoacă vasoconstricţie periferică şi renală şi hipertrofie miocardică. Cu toate acestea, este puţin probabil ca acestea să fie importante pentru

tratamentul insuficienţei cardiace. Antagoniştii a1-adrenergici puri nu au fost asociaţi cu efecte benefice nici asupra incidenţei insuficienţei cardiace atunci când sunt utilizaţi pentru tratarea hipertensiunii arteriale, nici asupra rezultatelor studiilor privind insuficienţa cardiacă. În plus, există dovezi ale dezvoltării toleranţei la efectele hemodinamice mediate de carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă13,00.

Efectele receptorilor p2-adrenergici ai miociților cardiaci sunt distincte de cele ale receptorilor p-adrenergici; o diferenţă este că receptorii p2-adrenergici sunt puternic cuplati cu semnalizarea inhibitorie a proteinei G contrareglatoare.07 Totuși, transducţia semnalului receptorului p2-adrenergic mediază atât efectele inotrope pozitive, cât şi efectele cronotrope, prin calea adenozinei monofosfatului Gs-ciclic,34,08,09, în plus faţă de efectul inotrop negativ, stimulat prin adiţie media şi lusi. Receptorii p2-adrenergici au o acţiune antiapoptotică mediată de Gi.70 Efectele mediate de Gi sunt probabil îmbunătăţite în inima care suferă de insuficienţă, deoarece receptorii p1-adrenergici sunt reglaţi în jos şi proteina Gi este reglată în sus. Aceste efecte p2-adrenergice ar putea fi considerate adaptative, în măsura în care pot proteja inima în deficienţă de stimularea adrenergică excesivă.71 În schimb, stimularea intensă a receptorilor p2-adrenergici poate exercita un efect advers dependent de doză asupra inimii în deficienţă şi poate promova remodelarea şi fibroza VS, congestia pulmonară şi creşterea mortalităţii.09,72. variază de la pacient la pacient, în funcţie de gradul de stimulare simpatică, raportul receptorilor p1-/p2 şi expresia proteinei Gs/Gi. Conform datelor clinice limitate, manipularea receptorului p2 în insuficienţa cardiacă cronică poate să nu aibă consecinţe terapeutice majore. ISA al celiprololului rezultă din agonismul parţial al receptorului p2, iar într-un mic studiu clinic01 celiprololul nu a produs rezultate care sunt în mod evident diferite de cele ale blocantelor p-selective. În plus, atunci când sunt administraţi în doze de blocare p1 comparabile, blocanţii p1 selectivi28,29 nu au produs, în general, rezultate diferite de cele ale blocantelor p neselective31.

P1-densitatea receptorilor

Agenţii de a doua generaţie, cum ar fi metoprololul, reglează receptorii p1-adrenergici,73,74 şi acest lucru explică potenţiala apariţie a răspunsurilor de rebound atunci când aceşti agenţi sunt retraşi brusc.75 În contrast, agenţi precum carvedilolul sau bucindololul nu reglează în mod evident receptorii p134; astfel, inima devine mai puţin sensibilă la efectele oricărei stimulări adrenergice care învinge competitiv.

Conduc, la fel ca în timpul exerciţiului maxim, cu menţinerea sau îmbunătăţirea capacităţii de efort.76 Pe de altă parte, lipsa de reglare în sus a receptorilor p-adrenergici poate proteja mai bine inima de stimularea adrenergică cronică.

CH 46

Legarea receptorilor pi-adrenergici

Carvedilolul se caracterizează prin legare strânsă de receptorii p; această proprietate poate să nu fie împărtăşită de alţi p-blocante.77-78 Într-o comparaţie directă între carvedilol şi

tartratul de metoprolol, răspunsul hemodinamic la perfuzia de dobutamină a fost diminuat de administrarea concomitentă de carvedilol, dar nu de tartrat de metoprolol. La 44 de ore după ce a fost retras.78 Din cauza acestei legături strânse de receptor, activitatea de blocare p1 a carvedilolului poate fi mai stabilă pe parcursul zilei, iar riscurile de fenomene de rebound atunci când o doză este omisă pot fi mai mici.

Agonismul invers

În agonismul invers, un p-blocant stabilizează un receptor în starea sa inactivă, ceea ce duce astfel la o reducere a proporţiei de receptori care sunt activi constitutiv. Compuşii cu grade mai mari de agonism invers, cum ar fi propranololul, sunt de aşteptat să producă efecte cronotrope şi inotrope negative mai substanţiale şi, prin urmare, să fie mai puţin bine toleraţi.80 Pe de altă parte, în sistemele model transfectate cu receptori p1 umani recombinanţi, s-a demonstrat că carvedilolul, dar nu metoprololul, are un efect invers, foarte specific şi mai frecvent marcat39. Cu toate acestea, în preparatele izolate ale inimii umane, carvedilolul nu prezintă agonism invers în varianta Arg389 a receptorului p1, în timp ce bucindololul are. p2-receptorii în conformaţia lor cuplată Gi şi sporesc efectele lor favorabile.82

Efecte simpatolitice (scăderea norepinefrinei).

Eliberarea cardiacă de norepinefrină este stimulată de receptorii p2-adrenergici prejoncţionali şi inhibată de receptorii prejoncţionali a2- şi a-adrenergici. Inhibarea eliberării norepinefrinei cardiace poate avea efecte favorabile prin reducerea stimulării adrenergice cardiace. Cu toate acestea, atunci când este excesivă sau prea rapidă, această inhibare poate fi dăunătoare din cauza retragerii excesive a suportului adrenergic cardiac. Acest lucru a fost demonstrat în studiul MOXonidine CONgestive Heart Failure (MOX-CON)83, în care placebo a fost comparat cu moxonidina, un agent care inhibă eliberarea norepinefrinei prin stimularea receptorilor centrali a2-adrenergici. Acest studiu a fost oprit prematur deoarece mortalitatea a crescut în rândul pacienţilor repartizaţi aleatoriu pentru a primi moxonidină, spre deosebire de placebo (5,5% faţă de 3,4%).83

Deşi metoprololul nu afectează eliberarea cardiacă sau sistemică de norepinefrină, carvedilolul a fost asociat cu o scădere uşoară a nivelurilor sinusurilor coronariene de norepinefrină şi a eliberării cardiace de norepinefrină.84,85 Cu toate acestea, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, carvedilolul nu produce o reducere a activităţii adrenergice sistemice.84 receptorii p2, iar efectele sunt probabil atenuate de blocarea concomitentă a receptorului a1 prejoncţional. În schimb, puternicul p2-blocant bucindolol, care are doar activitate de blocare a1 minimă, reduce activitatea adrenergică sistemică şi, ca atare, este moderat simpatolitic.86,87 Acest efect simpatolitic, asemănător moxonidinei87, împreună cu caracteristicile pacienţilor studiaţi (mai avansate), ar fi putut compromite efectul de reducere a mortalităţii în insuficienţă cardiacă. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST).86,88

Proprietăţi auxiliare

Proprietăţile auxiliare ale unor p-blocante includ proprietăţi care nu au legătură cu blocarea receptorilor p-adrenergici, inclusiv activitatea antiaritmică de tip III a sotalolului, efectele a1-blocante şi antioxidante ale carvedilolului şi inducerea eliberării de oxid nitric de către nebivolol,89,90 bucindolol,91 şi celiprolol de tipul III, cu excepţia efectului antiaritmic de tip III. sotalol, relevanţa clinică a acestor proprietăţi este incertă. Eliberarea de oxid nitric după administrarea de nebivolol89 sau bucindolol91 a fost atribuită stimulării receptorului p3-adrenergic. Proprietăţile generatoare de oxid nitric ale nebivolol92 au fost asociate cu o îmbunătăţire a funcţiei endoteliale, scăderea rezistenţei vasculare periferice, scăderea presiunii centrale aortice şi scăderea rigidităţii aortice. Generarea de oxid nitric poate fi importantă pentru eficacitatea şi tolerabilitatea nebivololului sau celiprololului la pacienţii cu hipertensiune arterială. Cu toate acestea, semnificaţia clinică a generării de oxid nitric la pacienţii cu insuficienţă cardiacă nu a fost evaluată în studiile comparative.93,94.

REZULTATE CLINICE

Efecte asupra funcţiei cardiace

Mai multe studii au arătat în mod constant efectele benefice ale terapiei cu p-blocante cronice asupra funcţiei şi structurii VS. Beneficiile pe termen lung includ o creştere a FEVS, o scădere a volumelor VS şi a insuficienţei mitrale (când este prezentă) şi o revenire a ventriculului stâng la o formă mai eliptică. S-a demonstrat, de asemenea, îmbunătăţirea indicilor independenţi de sarcină ai contractilităţii miocardice, ceea ce demonstrează că îmbunătăţirea este legată de modificările proprietăţilor intrinseci ale miocardului.17,21 Funcţia diastolică a VS şi funcţia ventriculară dreptă sunt îmbunătăţite şi prin terapia de lungă durată cu p-blocante.95-97 Astfel, toate modificările p-blocante sunt asociate, în medie, cu p-blocantele de lungă durată. terapie. Aceste studii au fost primele care au demonstrat reversibilitatea disfuncţiei VS şi a remodelării inimii în deficienţă (vezi şi capitolul 8).

Efectele funcţionale ale terapiei cu p-blocante asupra inimii în deficienţă sunt bifazice (Figura 46-4).16,73 Administrarea p-blocantelor este asociată cu o deteriorare precoce, pe termen scurt a funcţiei cardiace, care este în concordanţă cu efectele inotrope negative ale retragerii impulsului adrenergic şi este sporită în inima în deficienţă datorită dependenţei sale de suportul adrenergic. Studiile efectuate cu atenţie cu ecocardiografie serială au arătat o scădere faţă de valoarea iniţială a FEVS în primele câteva zile de tratament, urmată de revenirea la valorile iniţiale după 1 lună. O creştere a FEVS faţă de valorile iniţiale începe să devină evidentă după 3 până la 4 luni de tratament şi tinde să se îmbunătăţească în continuare pentru cel puţin încă un an. La 3 până la 4 luni, devin evidente scăderea volumelor VS şi modificări favorabile ale formei.16,20.

Au fost identificaţi predictori ai modificărilor parametrilor funcţiei VS şi sunt destul de consecvenţi în mai multe studii. Predictorii unei îmbunătăţiri a FEVS includ o cauză nonischemică a insuficienţei cardiace, tensiune arterială mai mare la momentul iniţial, administrarea unei doze mai mari de p-blocant şi frecvenţe cardiace iniţiale mai mari.98-101 Pacienţii cu o cauză nonischemică prezintă în general o rezervă contractilă mai mare.

Frecvenţa cardiacă mai mare la momentul iniţial şi administrarea unei frecvenţe mai mari decât mai mici,

**FIGURA 46-4 Cursul temporal al modificărilor fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (LVEF) după terapia p-blocante în insuficienţa cardiacă cronică. A, Cursul temporal al funcţiei ventriculare stângi se modifică fără p-blocante (stânga) şi cu tartrat de metoprolol (dreapta) la momentul iniţial şi după 1 zi, 1 lună şi 3 luni. B, Remodelarea inversă cu o regresie a masei ventriculare stângi şi o creştere a raportului lungime-rază (sfericitate) după blocarea p pe termen lung cu tartrat de metoprolol. (Date de la Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L. Time course of improvement in left ventricular function, mass, and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. J Am Coll Card, 25(5): 1 154-1 161, 1995, and Eichhorn EJ, Ştarenergic receptor of heart of R.-Ştarenergic In Mann DL, (ed.) Insuficienţă cardiacă: un însoţitor al bolii cardiace a lui Braunwald, Philadelphia, 2004, Elsevier, pp. 61 9-639.)**

**Dozele de P-blocante sunt legate de nivelul de impulsionare adrenergică şi, respectiv, de gradul de P-blocante. O tensiune arterială mai mare la momentul iniţial este un indice destul de precis al rezervei contractile în ventriculii stângi cu disfuncţie sistolică. În consecinţă, demonstrarea rezervei contractile prin ecocardiografie cu dobutamina este un excelent predictor al răspunsului favorabil la terapia p-blocante.102-103 La pacienţii cu insuficienţă cardiacă de origine ischemică, există o relaţie directă între numărul de segmente VS care prezintă hibernare miocardică şi modificarea FEVS după tratamentul cu p-blocante. după ce blocarea P cronică este direct legată de cantitatea de miocard viabil prezentă la momentul iniţial.**

Modificările funcţiei VS sunt legate de prognoza ulterioară. Pacienţii cu cea mai mare creştere a FEVS şi scăderea volumelor au un prognostic excelent pe termen lung.98-99-105 O analiză post-hoc a Studiului privind insuficienţa cardiacă BIsoprolol (CIBIS) a confirmat aceste constatări. Pacienţii care au prezentat o îmbunătăţire a scurtării fracţionale a VS după 5 luni de tratament au avut un avantaj de supravieţuire faţă de alţi pacienţi.106 Terapia cu P-Blocker şi, mai recent, terapia de resincronizare cardiacă sunt cele două intervenţii care au demonstrat valoarea funcţiei VS pentru predicţia rezultatelor în insuficienţa cardiacă cronică.2,17.

Efecte asupra capacităţii de exerciţiu şi simptome

Deteriorarea capacităţii de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este legată atât de disfuncţia miocardică, cât şi de anomaliile transducţiei semnalului receptorilor P-adrenergici care au ca rezultat o sensibilitate cardiacă redusă la stimularea simpatică (vezi Figura 46-2).34,107 Terapia cu p-Blocker îmbunătăţeşte funcţia miocardică şi, pe această bază, ar fi de aşteptat să îmbunătăţească performanţa exerciţiului. Cu toate acestea, dacă receptorii p-adrenergici sunt blocaţi de doze mai mari de agenţi de blocare a P sau nu sunt suprareglaţi prin terapie, atunci toleranţa la efort nu se poate îmbunătăţi. Acest lucru se datorează faptului că inima care nu suferă este dependentă de creşterea frecvenţei cardiace pentru îmbunătăţirea capacităţii de efort, mai mult decât inima care nu suferă. Astfel, în ciuda îmbunătăţirii funcţiei cardiace şi a volumului de efort, atât în repaus, cât şi în timpul efortului, răspunsul cronotrop redus legat de p-blocante la efort poate împiedica debitul cardiac să crească suficient în timpul efortului pentru a permite o îmbunătăţire a capacităţii de efort13,20. a p-blocantelor multiple (Figura 46-5).76

În general, agenţi p-blocanti p1 selectivi, cum ar fi metoprololul, care la doze mai mici nu blochează receptorii p2-adrenergici miocardici şi nu reglează receptorii p1 miocardici84,85 — îmbunătăţesc uşor capacitatea maximă de efort6,74. densitate, au cinetica de compensare mai lentă faţă de receptorii p1-adrenergici şi, de asemenea, blochează receptorii p2-adrenergici - poate să nu permită o creştere a debitului cardiac de efort maxim şi a ritmului cardiac suficient pentru a îmbunătăţi capacitatea de efort şi absorbţia maximă de oxigen (Vo2). Cu toate acestea, studiile multicentrice nu au reuşit să arate nicio modificare în ceea ce priveşte capacitatea de efort submaximală.108-110.

Spre deosebire de măsurătorile directe ale toleranţei la efort, majoritatea studiilor controlate au arătat o îmbunătăţire semnificativă a simptomelor şi a clasei funcţionale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cu p-blocante. Rezultatele obţinute sunt consecvente în studiile uniccentrice13-15 şi în studiile multicentrice.6-105-108-109 Conform unei meta-analize realizate de Lechat şi asociaţii, 18 pacienţi trataţi cu un p-blocant au avut şanse cu 32% mai mari de a experimenta o îmbunătăţire şi cu 30% mai puţine şanse de a prezenta o agravare în clasa New York Heart Association (NY.HA)5 (în ambele cazuri <P.HA). Evaluarea directă a simptomelor de insuficienţă cardiacă, precum şi evaluarea clinică globală (o măsurare a calităţii vieţii) fie de către pacient, fie de către medic, a fost la fel de sensibilă, arătând o îmbunătăţire a stării clinice. în simptome şi măsuri de calitate a vieţii.

Efecte asupra cursului clinic: studii iniţiale

Deşi efectele p-blocantelor asupra funcţiei cardiace sunt noi şi impresionante, cele mai semnificative efecte ale acestora la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt pe cursul clinic. Rezultatele clinice majore, cum ar fi mortalitatea şi spitalizările pentru insuficienţă cardiacă sunt, desigur, cele mai importante obiective ale studiilor clinice, precum şi sunt de o importanţă capitală pentru medici şi pacienţi. Cursul clinic şi prognosticul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă au fost schimbate radical de la introducerea terapiei cu p-blocante.

Studiile multicentrice au arătat în mod constant o reducere foarte semnificativă a incidenţei spitalizărilor, 0-28-29-31-105-109-111 evenimente cardiovasculare-10-27-29-105-109 episoade de agravare a insuficienţei cardiace-0-27-29-105-109 şi a indicaţiilor pentru pacienţii trataţi cu blocant cardiac în comparaţie cu pacienţii trataţi cu transplant cardiac p0. placebo. O meta-analiză a arătat că rata de spitalizare pentru insuficienţă cardiacă a fost de 9,0% în rândul pacienţilor trataţi cu un p-blocant- în comparaţie cu 17% la cei cărora li s-a administrat placebo (-41%; interval de încredere 95%- -20% până la -52%; P < 0,001).18

Rezultatele asupra mortalităţii au fost iniţial controversate, mai ales pentru că studiile timpurii au fost insuficiente. The

RELAȚIA DINTRE EXERCIȚIUL CHANGE PEAK HR

ȘI SCHIMBAREA CAPACITĂȚII FUNCȚIONALE MAXIMALE CU g-BLOCKADE

10 -

0

-10 -

-20 -

-30 -

20

-40

-20

Andersson Engelmeier

O Metoprolol

□ Bucindolol

O Carvedilol

Waagstein

O

Procesul ANZ

Metra o

Bristol

Gilbert

O Nemanich
Olsen □ Pollock
□ Anderson

Woodley

20

40

60

Modificarea capacităţii funcţionale maxime (%)

**FIGURA 46-5 Relaţia dintre modificarea capacităţii funcţionale maxime (procent) şi modificarea ritmului cardiac de efort maxim (procent) pentru mai multe studii cu p-blocante cu agentul selectiv metoprolol (cercuri) sau agenţii neselectivi bucindolol (pătrate) şi carvedilol (triunghiuri). Numai agentul selectiv a produs îmbunătăţirea capacităţii funcţionale. (Date de la Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Efectele antagonismului neurohormonal asupra simptomelor şi calităţii vieţii în insuficienţa cardiacă. Eur Heart J 1998;19(Suppl B):B25-B35; şi de la Eichhorn EJ, Bristow MR. Antagonism of p-adrenergic receptor in. însoţitor la Braunwald's Heart Disease, Philadelphia, 2004, Elsevier, pp. 619-639.)**

Studiul Metoprolol în Cardiomiopatia Dilatată - primul studiu multicentric semnificativ al blocajului p în insuficienţa cardiacă - şi CIBIS-I27 nu au dat rezultate semnificative despre mortalitate - în ciuda îmbunătăţirii generale a funcţiei VS şi a evoluţiei clinice. Acest lucru poate fi atribuit limitărilor metodologice ale acestor studii: Prea puţini pacienţi au fost repartizaţi aleatoriu în condiţii de tratament - incidenţa evenimentelor a fost scăzută - iar urmărirea a fost relativ scurtă. Programul Carvedilol din Statele Unite a inclus patru studii menite să evalueze efectele carvedilolului asupra toleranţei la efort şi progresiei insuficienţei cardiace. Analiza datelor şi a consiliului de monitorizare a siguranţei a celor patru studii combinate a evidenţiat o reducere a mortalităţii cu carvedilol, în comparaţie cu placebo. Cu toate acestea, aceste date au fost considerate neconcludente din cauza numărului mic de evenimente - urmărire scurtă şi perioadă de run-in deschisă înainte de randomizare. În plus, beneficiul mortalităţii a fost determinat în mare parte de rezultatele unuia dintre cele patru studii în care efectele asupra FEVS şi mortalităţii s-au dovedit a fi dependente de doză (Figura 40-0).105 Numărul mic de pacienţi înrolaţi şi numărul scăzut de evenimente pot explica, de asemenea, scăderea nesemnificativă cu 14% a mortalităţii cu carvedilol- în comparaţie cu Australia/ Placebo Trilure Research Group.

Efecte asupra cursului clinic: studii de mortalitate la scară largă

Au fost efectuate şase studii clinice la scară largă, controlate cu placebo, la pacienţi cu insuficienţă cardiacă (Tabelul 40-2).27-30-32-35-30-80. la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată; ratele anuale de mortalitate în aceste studii au fost de 11% până

la 13%. CIBIS-II a înrolat 2047 de pacienţi europeni cu insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA şi FEVS de 35% sau mai mică; MERIT-HF a înrolat 3991 de pacienţi - dintre care majoritatea erau europeni - cu insuficienţă cardiacă de clase II până la IV NYHA şi LVEF de 40% sau mai mică. Ambele studii au fost încheiate prematur, la recomandarea consiliilor de monitorizare a datelor şi a siguranţei, din cauza beneficiului de supravieţuire asociat cu agentul activ. Ambele studii – în care au fost utilizaţi agenţii p1 selectivi bisoprolol şi respectiv succinat de metoprolol CR/XL – au demonstrat o reducere cu 34% a mortalităţii în rândul subiecţilor trataţi cu acestea.

ÎNCERCĂRI DE CARVEDILOL SUA

Carvedilol Carvedilol

**FIGURA 46-6 Relaţia dintre doza de p-blocant şi îmbunătăţirea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (stânga) şi reducerea mortalităţii (dreapta). Cu cât doza a fost mai mare, cu atât funcţia ventriculară stângă s-a îmbunătăţit. (Date de la Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produce îmbunătăţiri legate de doză în funcţia ventriculară stângă şi supravieţuirea la subiecţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation 1996;94:2807-2816; şi de la Eichhorn EJ, Bristow MR. eşec: un însoţitor al bolii cardiace a lui Braunwald, Philadelphia, 2004, Elsevier, pp. 619-639.)**

**TABELUL 46—2 I Studii privind rezultatele prospective cu p-blocante la pacienţii cu insuficienţă cardiacă**

„Obiectivul principal de evaluare a fost decesul de orice cauză sau spitalizarea cardiovasculară.

BEST, Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial; CAPRICORN, Controlul supravieţuirii post-infarct cu carvedilol în disfuncţia ventriculară stângă; Cl BIS II, Studiu privind insuficienţa cardiacă blsoprolol; COPERNICUS, CarvedilOl ProspEctive Randomlzed Cumulative Survival; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Studiu de intervenţie randomizat în insuficienţa cardiacă congestivă; NA, neevaluat; NYHA, clasa New York Heart Association; SENIORS, Studiul efectelor intervenţiei cu nebivolol asupra rezultatelor şi reinternei spitalizării la vârstnicii cu insuficienţă cardiacă.

9jn|ip-| 3Jpa|-| ui uiaisXg snoAJ9|\| opaqipdiuXg aqi jo msiuofemy

**682 de medicamente, în comparaţie cu cele tratate cu placebo. În ambele studii, precum şi în următoarele studii privind rezultatele cu I p-blocante, medicamentul de studiu a fost adăugat la tratamentul standard al insuficienţei cardiace, inclusiv inhibitorii ECA. Astfel, aceste studii au demonstrat de fapt beneficiile adăugării de p-blocante la inhibitorii ECA. Curbele de supravieţuire Kaplan-Meier pentru MERIT-CH 46 HF şi CIBIS II sunt prezentate în Figura 46-7, A şi, respectiv, B. Este clar că curbele p-blocante şi placebo sunt similare pentru primele 2 până la 3 luni şi apoi diverge pe parcursul cursului. Astfel, 2-3 luni de tratament este timpul necesar pentru a se produce un efect biologic favorabil.**

Studiul CIBIS-II a demonstrat o reducere cu 44% a morţii subite (P = 0,0011), o reducere cu 26% a decesului din cauza insuficienţei pompei (P = 0,17), o reducere cu 36% a spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă (P = 0,0001) şi o reducere cu 20% a spitalizărilor pentru toate cauzele (P = 0,006). Studiul MERIT-HF a demonstrat o reducere cu 41% a morţii subite (P = 0,0002), o reducere cu 49% a decesului din cauza insuficienţei pompei (P = 0,0023), o reducere cu 35% a spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă (P = 0,00001) şi o reducere cu 18% a spitalizărilor cu toate cauzele (P = 0005). Analiza de subgrup a CIBIS-II şi MERIT-HF în funcţie de sex, vârstă, cauza insuficienţei cardiace, antecedente de infarct miocardic, diabet şi ritm cardiac la momentul iniţial a demonstrat în mod constant un beneficiu sau o tendinţă către beneficiu pentru terapia activă în toate straturile. 10.132 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie scăzută, au evidenţiat o reducere cu 35% a riscului de deces cu terapia p-blocante (interval de încredere [IC] de 95%, -20% până la -47%), cu 3,8 vieţi salvate şi cu 4 mai puţine spitalizări la 100 de pacienţi trataţi timp de 1 an112.

Rezultatele CIBIS-II şi MERIT-HF au arătat în mod concludent beneficii legate de mortalitate şi morbiditate de la bisoprolol şi succinatul de metoprolol în insuficienţa cardiacă de clasa II şi III NYHA. Rezultatele la pacienţii de clasa IV NYHA nu au atins semnificaţie statistică, probabil pentru că au existat atât de puţini astfel de pacienţi.29,30 Cu toate acestea, estimarea punctuală a efectului mortalităţii de toate cauzele atât la CIBIS-II, cât şi la MERIT-HF a fost numeric mai mică decât la pacienţii de clasa III şi, din cauza numărului mic de pacienţi cu clasa IV înrolaţi în aceste studii, rămâne incert dacă aceste blocante pot fi sigure şi sigure. administrat eficient la pacienţii cu un tip foarte avansat de insuficienţă

cardiacă.113 Cu siguranţă, pacienţii pot ajunge la un punct al cursului lor clinic când terapia p-blocante nu este nici tolerată, nici eficientă, dar datele din studiile clinice nu permit clinicienilor să identifice un astfel de punct de tranziţie dincolo de nerecomandarea tratamentului la pacienţii care iau agonisti p-adrenergici pentru a susţine funcţia cardiacă.

Relaţia dintre doza de p-blocant administrată şi efectele acesteia asupra rezultatelor a fost, de asemenea, evaluată în CIBIS-II şi MERIT-HF. Pacienţii care au primit doze mai mici din medicamentele de studiu au avut insuficienţă cardiacă mai severă, au avut tensiune arterială sau frecvenţă cardiacă mai scăzută la momentul iniţial (sau ambele) şi au fost mai în vârstă.114-117 O analiză post-hoc în CIBIS-II a evidenţiat un risc crescut de deces la pacienţii cărora li s-a administrat bisoprolol în doză mică (adică <5 mg/zi) în comparaţie cu dozele medii şi mari. Această diferenţă a rămas semnificativă după ajustarea pentru variabilele iniţiale.115 Rezultate similare au fost găsite în analizele post-hoc în alte două studii cu rezultate majore cu carvedilol116 şi, respectiv, nebivolol117. În MERIT-HF, beneficiul succinatului de metoprolol asupra mortalităţii a fost legat de frecvenţa cardiacă atinsă după tratament, independent de doza administrată.114

CIBIS-II şi MERIT-HF au stabilit efectele benefice asupra rezultatelor p-blocantelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa II şi clasa III NYHA cauzată de disfuncţia sistolică VS (fracţii de ejecţie < 0,35 şi respectiv 0,40). Studiile raportate ulterior au avut ca scop lărgirea spectrului de indicaţii pentru terapia p-blocante. În studiul Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS),

„euvolemic" (adică, fără semne de congestie pulmonară sau periferică) şi fără agravarea funcţiei renale sau hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolica <85 mm Hg) la intrarea în studiu. Gradul mai mare de disfuncţie VS în COPERNICUS decât în alte studii s-a reflectat în rata mai mare a mortalităţii la 1 an de 18,5%. COPERNICUS a fost, de asemenea, oprit deoarece consiliul de monitorizare a datelor şi a siguranţei a concluzionat că eficacitatea a fost obţinută înainte de finalizarea planificată a studiului. Ca şi în CIBIS-II şi MERIT-HF, administrarea de carvedilol a fost asociată cu o reducere cu 35% a riscului de deces (P = 0,0014) şi o reducere cu 24% a riscului de deces sau spitalizare de orice cauză (P < 0,001; vezi Figura 46-7, C). locaţia geografică, cauza insuficienţei cardiace, dacă spitalizarea a fost recentă, diabet zaharat, FEVS şi tensiunea arterială sistolica pretratament.32-118 Mai puţini pacienţi care au primit carvedilol decât cei care au primit placebo au necesitat întreruperea definitivă a tratamentului din cauza efectelor adverse. placebo, în primele 2 luni de tratament. Aceste efecte asupra rezultatelor au fost similare cu cele observate pe parcursul întregului studiu şi au fost evidente şi la cei 624 de pacienţi cu decompensare recentă sau recurentă sau cu FEVS foarte deprimată. Agravarea insuficienţei cardiace a fost singurul eveniment advers grav cu o frecvenţă similară la pacienţii cărora li sa administrat placebo (6,4%) şi la cei cărora li s-a administrat carvedilol (5,1%).33

Studiul Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) a inclus 1959 de pacienţi, în majoritate europeni, cu disfuncţie sistolică VS

(fracţie de ejecţie <.40) după un infarct miocardic recent cu simptome uşoare sau fără simptome de insuficienţă cardiacă. parţial din cauza ratei evenimentelor de spitalizare a fost mai mică decât se aştepta. Cu toate acestea, numai mortalitatea de orice cauză a fost redusă cu 27%, ceea ce a fost semnificativ statistic, în comparaţie cu placebo (IC 95%, -2% până la -40%; P = 0,024). Aceste rezultate au fost determinate în principal de o reducere cu 26% a morţii subite cu carvedilol.35

Cercetătorii BEST au examinat efectele unui p-blocant/vasodilatator neselectiv, bucindolol (care are şi activitate simpatolică), asupra mortalităţii de orice cauză şi a altor obiective la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA şi o FEVS de 0,35 sau mai mică. supraîncărcare fluidă evidentă în prezenţa unui inhibitor al sistemului renină-angiotensină şi a diureticelor.86-119 De asemenea, spre deosebire de COPERNICUS şi de celelalte studii pe scară largă, majoritatea pacienţilor (98%) din BEST au fost înrolaţi în centre din SUA. Acest studiu a stratificat în mod unic pacienţii la fiecare loc pe baza sexului, fracţiei de ejecţie (> sau <.20), prezenţei sau absenţei bolii coronariene şi rasei (afro-american vs non-afro-americani). Studiul BEST a fost încheiat prematur la recomandarea consiliului de monitorizare a datelor şi siguranţei, după înrolarea a 2708 pacienţi, din cauza „totalităţii dovezilor privind utilitatea tratamentului cu p-blocante derivate din BEST şi alte studii", precum şi din cauza pierderii echilibrului într-un număr tot mai mare de investigaţii. Pierderea echilibrului investigaţiei a fost legată de întreruperea prematură a CIBIS-II şi MERIT-HF pentru beneficii.86,120 Spre deosebire de CIBIS-II, MERIT-HF şi COPERNICUS, obiectivul primar al mortalităţii pentru toate cauzele nu a fost semnificativ statistic atunci când BEST a fost oprit, cu 12 luni mai puţin de urmărirea completă, cu 92% din dimensiunea eşantionului estimată. Cu toate acestea, pentru pacienţii similari cu cei înrolaţi în CIBIS-II şi MERIT-HF, cele BEST rezultate pentru mortalitatea de orice cauză au fost comparabile cu cele din celelalte studii.86,121.

În BEST, rata anuală a mortalităţii a fost de 17% în rândul primitorilor placebo; după ajustarea covariabilei de stratificare aleatorie conform planului de analiză statistică prestabilit, aceasta a fost redusă cu 10% (IC 95%, +2% până la -22%; neajustat P = 0,10) sau 13% (IC 95%, 0% până la -24%; P = 0,053). Mortalitatea din cauze cardiovasculare a fost redusă cu bucindolol cu 14% (IC 95%, 1% până la 26%; P neajustat = 0,04), iar timpul până la spitalizare pentru insuficienţă cardiacă a fost redus cu 23% (IC 95%, -13% până la -32%; P neajustat = 0,00002). Spre deosebire de studiile anterioare, analiza subgrupurilor prespecificate a arătat eterogenitate în rezultate; poate că subgrupurile care prezintă răspunsuri diferenţiate nu au fost investigate în număr adecvat în studiile anterioare. Bucindololul nu a avut niciun efect asupra supravieţuirii la pacienţii afro-americani (23% din grupul total de studiu, P = 0,27), în timp ce a existat un beneficiu de supravieţuire la subiecţii non-afro-americani (P = 0,01; P = 0,024 pentru interacţiunea dintre tratament şi rasă). O lipsă de efecte asupra rezultatelor terapiei cu p-blocante la pacienţii afro-americani a fost confirmată într-un studiu de cohortă prospectiv care a inclus 2460 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă.122

Supravieţuirea a fost îmbunătăţită cu bucindolol în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă mai puţin avansată în BEST, o constatare similară cu cele din celelalte studii p-blocante; creşterea supravieţuirii a fost de 13% (neajustat; P = 0,06) sau 15% (ajustat; P = 0,03) în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă de clasa III NYHA, dar nu a existat nicio dovadă de beneficiu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă de clasa IV.119 Într-o analiză post-hoc a unui eşantion de populaţie din BEST cu caracteristici similare cu cele ale pacienţilor înrolaţi şi în beneficiul MERIT-HFIS-II în supravieţuire. a fost de 23%, în comparaţie cu placebo, care a fost similară ca amploare cu cea din studiile anterioare.121 O altă analiză post-hoc a arătat că pacienţii care au fost euvolemici la momentul iniţial şi au avut o FEVS mai mică de 0,25 (şi, prin urmare, au fost similare cu populaţia de pacienţi COPERNICUS) au avut o reducere a mortalităţii de orice cauză de 31% (95% P = IC, -18%, -18%; dacă sunt examinate populaţii comparabile de pacienţi, rezultatele studiilor CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS şi BEST sunt foarte asemănătoare.

Unic în rândul p-blocantelor care au fost utilizaţi pentru a trata insuficienţa cardiacă, bucindololul este simpatic, ceea ce înseamnă că scade nivelul sistemic al norepinefrinei.86,87 Dacă gradul de scădere a norepinefrinei este uşor, această proprietate poate fi benefică din punct de vedere clinic, dar dacă gradul de simpatoliză este pronunţat, poate duce la pacienţii cu insuficienţă cardiacă neavansată12. Simpatoliza este extremă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care sunt foarte dependenţi de impulsul adrenergic pentru a susţine funcţia cardiacă, mortalitatea şi spitalizările pentru insuficienţă cardiacă pot creşte. În BEST, aceste efecte au anulat beneficiile clinice ale p-blocadei,86,123, în timp ce în MOXCON, simpatia pronunţată de la moxonidină a fost asociată cu o mortalitate crescută şi cu spitalizări legate de insuficienţa cardiacă.83

Studiul efectelor intervenţiei cu Nebivolol asupra rezultatelor şi rehospitalizării la seniori cu insuficienţă cardiacă (SENIORS) a avut ca scop evaluarea efectelor compusului vasodilatator p1-selectiv nebivolol asupra rezultatelor la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă independent de FEVS36. fusese internat într-un spital pentru insuficienţă cardiacă în ultimele 12 luni. Obiectivul principal compozit a fost mortalitatea pentru toate cauzele sau spitalizarea din motive cardiovasculare. Incidenţa acestui obiectiv a fost redusă cu 14% la pacienţii cărora li sa administrat nebivolol, în comparaţie cu cei cărora li s-a administrat placebo (IC 95%, -1% până la -26%; P = 0,039) (Figura 46-8, A). Mortalitatea cardiovasculară sau rata de spitalizare a fost, de asemenea, mai mică cu 16% în rândul primitorilor de nebivolol, spre deosebire de primitorii placebo (IC 95%, -2% până la -28%; P = 0,027). Numai mortalitatea nu a fost redusă semnificativ de nebivolol (-12%; 95% CI, +8% până la -29%; P = 0,21) (vezi Figura 46-8, B).

**FIGURA 46-8 Rezultate clinice în studiul Studiul efectelor intervenţiei cu nebivolol asupra rezultatelor şi reinternei spitalizării la seniori cu insuficienţă cardiacă (SENIORS). A, Timpul până la prima apariţie a evenimentelor (obiectivul principal a fost decesul pentru toate cauzele sau internarea la spital pentru un motiv cardiovascular). B, Moarte din toate cauzele. (De la Flather MD, Shibatal MC, Coats**

**AJS. Studiu randomizat pentru a determina efectul nebivololului asupra mortalităţii şi internării în spitale cardiovasculare la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215-225.)**

Analizele de subgrupuri prespecificate nu au evidenţiat interacţiuni semnificative între sex, fracţia de ejecţie, vârstă, diabet şi infarct miocardic anterior, funcţia renală iniţială124 şi efectele nebivololului asupra rezultatelor. Cu toate acestea, riscul relativ pentru obiectivul principal a fost redus cu 21% (95% CI, -2% până la -37%) la pacienţii mai tineri decât mediana de 75,2 ani şi cu 8% (95% CI, +12% până la -25%) la cei mai în vârstă de 75,2 ani (test pentru interacţiune P = 0,51).36

Deşi în aceeaşi direcţie, rezultatele SENIORS au fost mai puţin semnificative decât cele ale studiilor anterioare cu p-blocante, care au înrolat pacienţi mai tineri şi au exclus pacienţii cu fracţiuni de ejecţie mai mari. Pentru a evalua efectele nebivololului la pacienţi similare cu cele ale altor studii, investigatorii SENIORS au evaluat pacienţi mai tineri decât mediana de 75,2 ani şi cu o FEVS de 35% sau mai mică (342 de subiecţi au luat nebivolol şi 342 au primit placebo). În acest subgrup, riscul pentru rezultatul primar a fost redus cu 27% (IC 95%, -4% până la -44%) cu nebivolol, iar riscul de mortalitate de orice cauză singur a fost cu 38% mai mic (IC 95%, -12% până la -57%) cu nebivolol; aceste constatări au fost similare cu rezultatele studiilor anterioare cu p-blocante.36 Într-o analiză prespecificată, efectele nebivololului asupra rezultatelor au fost independente de FEVS iniţială; adică, medicamentul a avut efecte favorabile similare asupra rezultatelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie păstrată.37 O altă analiză a relevat că efectele benefice ale nebivololului asupra rezultatelor au fost mai mari atunci când dozele au fost mai mari (>5 mg/zi).117

Toate cele cinci p-blocante care au fost testate în studii clinice mari au demonstrat astfel beneficii clinice. Mai mult, atunci când sunt analizate criterii de înscriere similare, efectele de reducere a mortalităţii şi a spitalizării ale acestor agenţi sunt similare. La pacienţii care au fracţii de ejecţie reduse, au vârsta mai mică de 75 de ani şi nu au dovezi de decompensare clinică în timpul tratamentului cu inhibitori de renină-angiotensină şi diuretice, reducerea principalelor obiective clinice ale mortalităţii sau spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă variază de la 25% la 35%, atât în analizele clinice randomizate controlate cu placebo, cât şi în analizele clinice post-hoc. Aceste asemănări sugerează că, în ciuda altor diferenţe, blocarea receptorilor p1-adrenergici este de departe cel mai important mecanism în efectele terapeutice ale p-blocantelor.125

**P-blocantele rămân, totuşi, un grup foarte eterogen de medicamente,34-54, aşa cum sa discutat anterior. Ipoteza conform căreia diferenţele dintre p-blocante ar putea avea un efect clinic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă a fost testată în studii relativ mici126-128 şi în Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET),129 care a fost capabil să evalueze o diferenţă în mortalitate. În COMET, 3029 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi carvedilol, la**

**doza ţintă de 25 mg de două ori pe zi, sau tartrat de metoprolol cu eliberare imediată, la doza ţintă de 50 mg de două ori pe zi şi au fost monitorizaţi pentru o medie de 58 ± 6 luni. Mortalitatea de orice cauză a fost redusă cu 17% la pacienţii care au luat carvedilol, în comparaţie cu tartratul de metoprolol (P = 0,0017).129 Rezultatele COMET au fost discutate pe larg. Diferenţele de mortalitate găsite în COMET au fost legate de proprietăţile auxiliare ale carvedilolului (adică, blocarea a, activitatea antioxidantă, efecte anti-apoptotice), blocarea neselectivă a receptorilor p2-adrenergici şi blocarea mai eficientă a receptorilor p1-adrenergici.54-130-131. tartratul a fost, de asemenea, susţinut ca fiind cauze potenţiale ale diferenţelor găsite.125,132,133 Indiferent de explicaţie, COMET a demonstrat inferioritatea tartratului de metoprolol faţă de carvedilol în dozele testate. Aceste doze de tartrat de metoprolol, deşi mai mici decât cele utilizate în studiul Metoprolol în cardiomiopatia dilatată6, sunt adesea folosite în practica clinică. Formularea pe termen lung de succinat de metoprolol CR/XL care s-a dovedit a fi eficientă în comparaţie cu placebo în MERIT-HF nu a fost niciodată comparată cu carvedilol sau cu tartrat de metoprolol în studiile rezultate. Astfel, nu este posibil să se tragă concluzii cu privire la eficacitatea succinatului de metoprolol în comparaţie cu carvedilol. Studiul COMET a condus în mod corespunzător la modificări ale diferitelor ghiduri. Tartratul de metoprolol nu mai este recomandat pentru tratamentul insuficienţei cardiace şi numai p-blocantele care s-au dovedit a fi eficienţi în studiile privind rezultatele — bisoprolol, carvedilol, succinat de metoprolol şi, în Europa, nebivolol — sunt acum recomandate51,53.**

GHIDURI PRACTICE

PENTRU UTILIZARE P-BLOCKER

Indicaţiile şi aspectele practice ale terapiei cu p-blocante sunt clar subliniate în toate ghidurile majore pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace.51-52-53-134. Indicaţia pentru tratamentul cu p-blocante se bazează pe asocierea foarte semnificativă cu o îmbunătăţire a funcţiei cardiace, remodelarea VS şi obiectivele clinice majore, inclusiv mortalitatea şi spitalizările.134 Dovezile clinice ale obiectivului sunt consistente şi substanţiale, datele fiind obţinute de la peste 10.000 de pacienţi în studii majore randomizate, controlate cu placebo. Este important să ne amintim – când terapia cu p-blocante este începută, titrată în sus şi menţinută cronic – că p-blocarea nu este indicată pentru ameliorarea pe termen scurt a simptomelor, care de fapt se pot agrava temporar la începutul tratamentului. P-blocantele sunt indicate pentru efectele lor biologice pe termen lung, care implică protecţia inimii împotriva impulsului adrenergic excesiv, mediată în principal prin semnalizarea receptorului p1-adrenergic.

Aspectele practice ale terapiei cu p-blocante la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt prezentate în Tabelul 46-3. Tratamentul este indicat numai pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cauzată de funcţia sistolica VS. Până în prezent, nu s-au obţinut date concludente

de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie conservată (discutate mai târziu). Sunt indicaţi numai p-blocantele asociate cu un efect favorabil asupra rezultatelor în studiile controlate cu placebo, iar modalităţile de iniţiere, titrare crescătoare şi dozare se bazează în mare parte pe rezultatele acestor studii. Este important de subliniat că rezultatele benefice în studiile controlate au fost obţinute cu dozele ţintă sugerate pentru practica clinică. Dozele mai mici au fost asociate cu lipsa de efecte sau cu o eficacitate mai mică în comparaţie cu dozele mai mari.

Aspectele practice se referă la (1) modalitatea de iniţiere a terapiei p-blocante în ceea ce priveşte terapia concomitentă cu inhibitori ai ECA şi (2) menţinerea tratamentului cu p-blocante la pacienţii internaţi pentru insuficienţă cardiacă cronică acută decompensată. În studiul CIBIS-III, cercetătorii au comparat iniţierea tratamentului medical cu un inhibitor al ECA (enalapril) sau cu un p-blocant (bisoprolol) la 1010 pacienţi care aveau insuficienţă cardiacă şi FEVS scăzută (< 0,35) şi care nu fuseseră trataţi anterior cu aceşti agenţi. combinaţia lor timp de până la 24 de luni. Obiectivul principal a fost decesul de orice cauză sau spitalizarea şi a fost adjudecat orbeşte. Conform analizei intenţia de tratare, obiectivul principal a apărut la 178 de pacienţi care au luat bisoprolol mai întâi şi la 186 care au luat mai întâi enalapril (diferenţă absolută, -1,6%; IC 95%, -7,6 până la 4,4%). Decesele au avut loc la 65 de pacienţi care au luat prima bisoprolol şi la 73 care au luat mai întâi enalapril (raportul de risc pentru bisoprolol faţă de enalapril, -12%; IC 95%, -37% până la +22%). Spitalizările au avut loc la 151 şi, respectiv, 157 de pacienţi.135 O tendinţă către mai puţine decese subite a fost observată cu bisoprolol mai întâi. Pe de altă parte, cu 67% mai multe cazuri de agravare a insuficienţei cardiace care necesită spitalizare sau care au apărut în timpul spitalizării au fost observate la pacienţii care au luat prima bisoprolol (P = 0,03).136 Cele două grupuri au fost similare în ceea ce priveşte întreruperea tratamentului şi introducerea precoce a celui de-al doilea medicament. Deşi acest studiu a arătat neinferioritatea iniţierii tratamentului cu bisoprolol, acest rezultat nu a fost inclus în ghiduri, care continuă să sugereze iniţierea tratamentului cu un diuretic plus un inhibitor ECA, urmată cât mai curând posibil de adăugarea unui p-blocant52-53. Aceasta este, totuşi, secvenţa utilizată în toate studiile care au demonstrat beneficiile tratamentului cu p-blocant. O abordare individualizată, bazată pe caracteristicile clinice ale pacientului (starea fluidelor, simptome, tensiunea arterială, frecvenţa cardiacă, stările comorbide), ar trebui întotdeauna preferată atât în ceea ce priveşte secvenţa de iniţiere a medicamentului, cât şi, mai important, dozajul.137

P-blocantele în curs de desfăşurare au fost de obicei retrase atunci când pacienţii sunt spitalizaţi din cauza decompensării acute a insuficienţei cardiace cronice, cu convingerea că efectele lor inotrope negative pe termen scurt pot avea un efect negativ asupra evoluţiei lor clinice. Cu toate acestea, analizele retrospective ale studiilor randomizate controlate138-140 sau ale registrelor de baze de date141,142 ale pacienţilor internaţi pentru insuficienţă cardiacă au arătat că întreruperea terapiei p-blocante în curs este asociată cu un risc crescut de deces, care este încă semnificativ după ajustarea variabilelor de bază şi a parametrilor legaţi de severitatea insuficienţei cardiace. Într-un studiu prospectiv, nu s-au găsit diferenţe în ceea ce priveşte ameliorarea simptomelor şi evoluţia clinică între pacienţii internaţi

pentru insuficienţă cardiacă acută decompensată care au întrerupt terapia anterioară cu p-blocante şi pacienţii care au continuat tratamentul. Terapia p-blocante la 3 luni a fost administrată la 90% dintre pacienţii care au continuat-o, spre deosebire de 76% care au întrerupt-o ($p < 0,05$), iar acest lucru poate fi important pentru rezultatele pe termen lung.143

**TABELUL 46—3 Ghid practice pentru terapia ^-blocante la pacienţii cu insuficienţă cardiacă**

**Indicatii**

Simptome actuale sau anterioare de insuficienţă cardiacă şi LVEF < 40%

FEVS < 40% după un infarct miocardic, indiferent de simptome

**Când să Începe**

Posibil în stare euvolemică şi în condiţii clinice stabile

Când pacientul primeşte doze stabile de diuretice şi inhibitori ECA sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină (iniţierea înaintea inhibitorilor ECA poate fi luată în considerare la pacienţii selectaţi, cum ar fi cei cu tahicardie sau disfuncţie renală cronică)135,137

**Când să nu începeţi (contraindicaţii)**

Astm bronşic cu sensibilitate la administrarea de p-agonişti Bradicardie severă (<60/min) sau bloc cardiac de gradul doi sau trei Hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolica < 85 mm Hg)

Condiţii clinice instabile cu semne de retenţie severă de lichide

**Agent (medicament, doză iniţială, doză ţintă)**

Bisoprolol, 1,25 mg o dată pe zi până la 10 mg o dată pe zi

Carvedilol, 3,125-6,25 mg bid până la 25-50 mg bid

Sucinat de metoprolol CR/XL, 12,5-25 mg o dată pe zi până la 200 mg o dată pe zi Nebivololt 1,25 mg o dată pe zi până la 10 mg o dată pe zi

**Cum se administrează**

Începeţi cu doza mică (vezi sub „Agent") şi dublaţi doza la fiecare 2 săptămâni (în fiecare săptămână la pacienţii stabili) până la doza ţintă sau doza maximă tolerată. Educaţi pacienţii cu privire la beneficiile tratamentului (de exemplu, îmbunătăţirea funcţiei cardiace

și a simptomelor, episoade reduse de decompensare și spitalizări, supraviețuire prelungită) și necesitatea unui beneficiu complet de 3-6 luni de tratament.

Cereți pacientului să-și monitorizeze greutatea corporală la fiecare 1-2 zile și să se adreseze medicului său în caz de creștere a greutății corporale, agravare a simptomelor sau apariția semnelor de congestie (de exemplu, umflarea gleznelor) în timpul fazei de titrare ascendentă (monitorizarea trebuie făcută de medicul curant sau asistenta medicală în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă gravă și bolnavi).

Măsurați ritmul cardiac și tensiunea arterială înainte de fiecare creștere a dozei și evitați creșterea dozei în caz de contraindicație (vezi contraindicații) Măsurați concentrațiile serice de creatinine, BUN, sodiu, potasiu și bilirubină la aproximativ 2 săptămâni după începerea terapiei și la 1-2 săptămâni după ce pacientul atinge doza finală

**Posibile complicații și tratamentul lor**

Hipotensiune arterială simptomatică (hipotensiunea arterială asimptomatică nu necesită tratament specific)

Opriți sau reduceți dozele altor vasodilatatoare

Dacă o astfel de reducere nu este posibilă, luați în considerare reducerea dozei de ECA

inhibitor sau blocant al receptorilor de angiotensină

Bradicardie (<50 bpm)

Opriți alți agenți bradicardici (dacă este posibil)

Dacă întreruperea medicamentelor bradicardice nu este posibilă sau nu este eficientă, reduceți doza de p-blocant sau opriți

Agravarea insuficienței cardiace sau a retenției de lichide

Creșteți doza de diuretic (cel puțin dublu față de doza obișnuită)

Dacă creșterea dozei de diuretic nu este posibilă sau nu este eficientă, reduceți doza de p-blocant sau, în majoritatea cazurilor dificile, opriți-o.

Reluarea terapiei cu p-blocante la dozele administrate înainte de episodul de decompensare sau începerea p-blocantei, dacă nu a fost administrată anterior; oricare acțiune ar trebui efectuată înainte de descărcare, dacă este posibil53

În plus, s-a considerat, în general, ca fiind adecvat să nu se inițieze p-blocante în timpul aceleiași spitalizări pentru insuficiență cardiacă acută la pacienții care nu iau p-blocante la momentul internării. Cu toate acestea, studiile prospective au arătat că inițierea terapiei cu p-blocante înainte de externare la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută este sigură și asociată cu rate mai mari de tratament după externare41. Reducerea cu 54% a

riscului de deces ulterior (IC 95%, -70% până la -27%; P = 0,0006) şi o reducere cu 29% a riscului de deces sau reinterne (IC 95%, -57% până la -6%; P = 0,0175), comparativ cu lipsa p-blocantelor administrate, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă spitalizaţi, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Pe baza acestor date, acum se recomandă ca pacienţii internaţi pentru insuficienţă cardiacă acută şi fracţie de ejecţie redusă (1) să continue administrarea de p-blocante dacă au luat aceşti agenţi şi nu au instabilitate hemodinamică sau contraindicaţii; (2) iniţierea tratamentului cu p-blocante dacă nu a fost utilizat înainte; şi (3) începe terapia p-blocante după întreruperea tratamentului intravenos cu furosemid, vasodilatatoare sau terapie inotropă şi după ce starea volumului este optimizată şi se obţine stabilitatea clinică.53

TERAPIA P-BLOCANTE ÎN PRACTICA CLINICĂ

Utilizare P-Blocker

Studiile privind rolul prognostic al aderării la ghiduri,144-145, precum şi studiile prescripţiilor la externare a pacienţilor internaţi pentru insuficienţă cardiacă,146-148 au confirmat rolul independent al administrării p-blocantelor pentru îmbunătăţirea prognosticului pacientului. Ratele de prescripţie p-Blocker au crescut din 1990, începând după publicarea studiilor cu rezultate de referinţă la sfârşitul anilor 1980 şi a ghidurilor din 2001, cu o creştere de aproximativ 5% până la 10% în fiecare an din 2001 până în 2005 (Figura 46-9).142,149-1. p-blocantele sunt sub prescrise. O analiză a 741 de octogenari (vârsta medie, 83,7 ani), evaluaţi în Euro Heart Failure Survey II, a confirmat că p-blocantele sunt prescrise mai rar la aceşti pacienţi decât la subiecţii mai tineri; cu toate acestea, numărul prescripţiilor a fost de peste două ori mai mare decât cel din Euro Heart Failure Survey I, efectuat în 2000 până în 2001 (53% faţă de 25% pentru prescripţiile p-blocante şi 12% faţă de 5% pentru prescripţiile cu doze mari de p-blocante; P < 0,001 în ambele cazuri).152.

În ciuda acestor îmbunătăţiri, p-blocantele rămân insuficient prescrise pentru unii pacienţi. Aceste subpopulaţii includ pacienţi vârstnici, pacienţi cu hipotensiune arterială, pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă şi pacienţi cu insuficienţă renală.39-40-150-155 Mulţi dintre aceşti pacienţi pot beneficia de p-blocante într-o măsură similară, dacă nu mai mare, decât ceilalţi pacienţi; toleranţa lor la p-blocante este adesea subestimată33,39-43,118,119 şi poate fi crescută prin strategii de implementare adecvate. În studiul Carvedilol Open-Label Assessment (COLA) II, Krum şi colegii40 au demonstrat că toleranţa terapiei p-blocante, deşi redusă odată cu îmbătrânirea (76,8% dintre pacienţii cu vârsta > 75 de ani faţă de 84,3% dintre pacienţii cu vârsta cuprinsă între 70 şi 75 de ani), rămâne ridicată în rândul pacienţilor vârstnici cu insuficienţă cardiacă. Studiul Beta-blocante la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: utilizare ghidată în practica clinică (BRING-UP)-2 a fost conceput pentru a îmbunătăţi rata de prescripţie şi pentru a evalua tolerabilitatea p-blocantelor la pacienţii vârstnici (cu vârsta > 70 de ani), atât cei cu insuficienţă cardiacă moderată, cât şi cei cu insuficienţă cardiacă severă. p-blocante la momentul înscrierii, 464 (30,6%) li s-a prescris un p-blocant pentru prima dată, în timp ce restul de pacienţi aveau

contraindicaţii specifice pentru p-blocante (boală pulmonară obstructivă cronică, boală vasculară periferică, interval PR lung, 378 de pacienţi, 24,9%) sau nu au început să ia p-blocante: 17 pacienţi fără prescripţie clară:17 11,3%).39 Aceste date arată că p-blocantele pot fi administrate unui procent ridicat de pacienţi vârstnici (75,1% în BRING-UP-2) atunci când sunt furnizate programe adecvate de educaţie a medicului şi de management al bolii.

În BRING-UP-2, terapia p-blocante a fost implementată şi la 709 pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă, definită prin simptome în repaus sau în timpul efortului minim cu FEVS mai mică de 0,25. Rezultatele au fost similare cu cele pentru pacienţii vârstnici. Doar 272 (38,4%) dintre pacienţi luau deja un p-blocant la începutul studiului şi 220 de pacienţi suplimentari (31%) au putut începe să ia carvedilol în timpul studiului. Două sute douăzeci de pacienţi (31%) nu au putut începe pentru că fie urmau terapie intravenoasă (58 de pacienţi, 8,2%), fie aveau contraindicaţii precum boala pulmonară obstructivă cronică sau boala vasculară periferică. Doar 54 de pacienţi (7,6%) nu au început niciodată să ia p-blocante, deşi nu au contraindicaţii. După 1 an de urmărire, pacienţii care au luat p-blocante au avut o incidenţă mai mică a decesului (10,8% în rândul pacienţilor deja trataţi şi 11,2% în rândul pacienţilor nou trataţi, spre deosebire de 18% în rândul celor netrataţi).39 Astfel, aceste date arată potenţialul unui program de educaţie de a creşte ratele de prescripţie de

În practica clinică, P-blocantele sunt adesea administrate la doze mici, în loc de dozele ţintă indicate în ghiduri şi dovedite a fi eficiente prin studiile controlate randomizate.142-149-151 Deşi chiar şi dozele mici sunt considerate mai bune decât nicio terapie cu P-blocante,134 efectele P-blocantelor asupra rezultatelor au fost demonstrate, iar dozele recomandate au fost demonstrate în mod consecvent în ghidurile de studii multiple. a efectelor lor benefice.01-105-115-117 O altă cauză a subutilizarii P-blocantelor în practica clinică este prezenţa contraindicaţiilor acceptate: bradicardia, blocul atrioventricular de gradul II sau III, iar astmul sunt contraindicaţiile majore importante ale P-blocantei. Doar obstrucţia bronşică cu sensibilitate la administrarea de agonişti P2 trebuie considerată o contraindicaţie absolută a terapiei cu blocante P la pacienţii cu boli pulmonare. Această limitare poate fi totuşi depăşită parţial prin utilizarea agenţilor selectivi P1.05,150.

Strategii de implementare

În ciuda dovezilor cu privire la beneficiile terapiei cu blocante P, obţinute pentru prima dată încă din 1990, percepţiile asupra beneficiilor sale şi, prin urmare, implementarea sa variază încă de la medici. Conştientizarea recomandărilor de management al insuficienţei cardiace a fost investigată cu 2041 cardiologi, 1881 medici internişti şi geriatri şi 2905 medici primari din nouă ţări europene.157 Doar 39% dintre medici internişti sau geriatri ar fi prescris un P-blocant pentru mai mult de 50% din cardiologie; .0001); medicii de asistenţă medicală primară au prescris întotdeauna sau adesea P-blocante doar la 40% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Douăzeci şi şase la sută dintre medici internişti sau geriatri şi 30%

dintre medicii de asistenţă medicală primară (în contrast cu 11% dintre cardiologi) au răspuns că nu ar fi prescris niciodată P-blocante unui pacient cu insuficienţă cardiacă uşoară care lua deja diuretice şi inhibitori ECA (Figura 40-10).157 cardiologi.158

În prezent sunt propuse şi adoptate multe strategii de implementare pentru a favoriza prescrierea terapiei cu P-blocante la toţi pacienţii fără contraindicaţii majore. Unul dintre primele studii în acest scop a fost programul BRING-UP.43 Acesta sa bazat pe organizarea de întâlniri regionale şi pe

□ Medici cardiologi □ Medici internişti/geriatri □ Medici primari

**FIGURA 46-10 Proporţia medicilor şi specialiştilor europeni de asistenţă primară care au prescris P-blocante sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) la mai mult de 50% dintre pacienţii lor („>50% dintre pacienţi" definit ca „des" sau „întotdeauna" pentru medicii primari). (De la Remme WJ, McMurray JJ, Hobbs FD, et al. Conştientizarea şi percepţia insuficienţei cardiace în rândul cardiologilor, interniştilor, geriatricilor şi medicilor primari europeni. EurHeart J 2008;29:1739-1752.)**

dezvoltarea şi distribuirea recomandărilor 687 derivate din dovezile clinice disponibile privind utilizarea corectă a P-blocantelor. A implicat 197 de centre de cardiologie şi 3091 de pacienţi. P-blocantele au fost prescrise recent în 32,7% din cazuri, iar ratele de prescripţie au crescut de la 24,9% la 49,7% pe parcursul anului studiului. Doza medie de P-blocant a fost de 70% din cea administrată în studiile controlate. Utilizarea P-blocantelor CH 46 a fost asociată independent cu un prognostic mai bun şi o reducere cu 40% a spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă. Motivele majore ale lipsei prescripţiei sau ale lipsei de titrare ascendentă a terapiei cu blocante P au fost vârsta înaintată, clasa NYHA mai severă şi prezenţa fibrilaţiei atriale.43 Faza BRING-UP-2 a extins această evaluare pentru a include pacienţii vârstnici şi pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. contactele pentru consiliere şi consultanţă, conduse de cardiologi sau asistente medicale pentru insuficienţă cardiacă sau ambele, au fost dezvoltate pe scară largă şi cu succes.44,159,100. Implementarea terapiei cu blocante P a fost de fapt unul dintre obiectivele majore ale clinicilor de insuficienţă cardiacă şi ale programelor de management al bolii.101 Beneficiile acestor intervenţii sunt evident mai mari în mediul clinic cu cea mai proastă practică.102

Pe lângă managementul bolii şi programele educaţionale pentru pacienţii ambulatori, iniţierea înainte de externare a terapiei P-blocante la pacienţii internaţi pentru insuficienţă cardiacă este o modalitate sigură şi eficientă; creşterea proporţiei de pacienţi cu P-blocante după externare are efecte benefice asupra rezultatelor ulterioare.41-42-147-148-103

Lipsa de dovezi în grupuri specifice de pacienţi: cazul insuficienţei cardiace cu fracţiune de ejecţie conservată

La unele subpopulaţii de pacienţi cu insuficienţă cardiacă, terapia cu blocante P este, de asemenea, sub prescrisă din cauza dovezilor insuficiente sau slabe de eficacitate. Studiile prospective30 şi registrele148 au confirmat, de asemenea, o îmbunătăţire a supravieţuirii la pacienţii vârstnici (vezi capitolul 49) care iau P-blocante, deşi amploarea beneficiului pare să fie mai mică decât la pacienţii mai tineri. Terapia cu P-blocante a fost, de asemenea, evaluată prospectiv la 101 copii şi adolescenţi cu insuficienţă cardiacă sistolică simptomatică.30 O tendinţă spre rezultate mai bune a fost găsită în cazul terapiei cu P-blocante, deşi aceste rezultate nu au atins semnificaţie statistică, ceea ce este probabil explicat prin ratele mai scăzute ale evenimentelor decât cele aşteptate.

Un alt grup important de pacienţi cu insuficienţă cardiacă pentru care lipsesc dovezile de eficacitate este cel al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi FEVS conservată (HFPEF). Numărul de pacienţi internaţi cu acest diagnostic este de fapt în creştere şi, spre deosebire de pacienţii cu fracţie de ejecţie scăzută, nu s-a observat nicio îmbunătăţire a supravieţuirii de la mijlocul anilor 1980.104 Efectele terapiei cu blocante P sunt probabil diferite între pacienţii cu fracţiune de ejecţie conservată şi cei cu fracţiune de ejecţie redusă. De exemplu, terapia cu blocante P cronice a fost asociată cu o fracţie de volum mai mică de colagen, diametrul miocitelor cardiace şi expresie stimulatoare a proteinei G numai la pacienţii cu HFPEF, în timp ce expresia proteinelor G inhibitoare a fost mai mică doar la pacienţii cu fracţie de ejecţie redusă. Obiectivul principal a fost similar la pacienţii cu o fracţie de ejecţie mai mică de 0,35 (reducere a riscului, -14%; IC 95%, +4% până la -28%), în comparaţie cu pacienţii a căror fracţiune de ejecţie a fost de 0,35 sau mai mare (-19%; IC 95%, +4% până la -37%). Rezultate similare au fost observate şi în ceea ce priveşte toate obiectivele secundare.37

Cu toate acestea, SENIORS nu a fost conceput şi alimentat pentru a evalua efectele nebivololului la pacienţii cu conservanţi.

fracţia de ejecţie, evaluată separat, iar limita de 0,35 pentru definirea fracţiei de ejecţie conservată este prea mică.52-53 Rezultatele analizelor bazelor de date ale pacienţilor sunt controversate; unele studii nu au evidenţiat niciun beneficiu148-100, iar altele au evidenţiat un efect favorabil al terapiei cu p-blocante asupra rezultatelor pacienţilor cu HFPEF.107-108 Astfel, deşi există o justificare pentru administrarea p-blocantelor la pacienţii cu HFPEF (beneficii ale bradicardiei, creşterea duratei timpului de umplere VS, eficienţa clinică a p-blocantelor la pacienţii este controlul tensiunii arteriale) lipsit.52

LIMITAREA TERAPIEI Ş-BLOCANTE

În cele din urmă, datele clinice sunt inadecvate pentru anumite subpopulaţii importante de pacienţi cu insuficienţă cardiacă. HFPEF a fost evidenţiat ca o astfel de circumstanţă, dar alte exemple includ LVEF minim asimptomatică redusă, insuficienţă cardiacă de clasa IV NYHA şi rasă (afro-americană).

DIRECŢII VITORIALE

Îmbunătăţirea farmacologiei clinice a agenţilor P-blocante

Îmbunătăţirile în activitatea farmacologică clinică a agenţilor specifici ar putea afecta favorabil atât eterogenitatea răspunsului, cât şi tolerabilitatea. De exemplu, noua formulă de carvedilol cu eliberare controlată a îmbunătăţit farmacocinetica, ceea ce poate atenua unele dintre efectele secundare vasodilatatoare ale nivelurilor de vârf ale carvedilolului cu eliberare imediată în sânge. Caracteristicile farmacodinamice ale carvedilolului cu eliberare controlată par comparabile cu cele ale carvedilolului cu eliberare imediată administrat de două ori pe zi.172

Proprietăţile asociate sau auxiliare ale p-blocantelor pot fi, de asemenea, importante. În studiul COMET, superioritatea carvedilolului faţă de metoprolol cu eliberare imediată ar putea fi explicată prin diferenţele în gradul de blocare a receptorului p1125; cu toate acestea, proprietăţile auxiliare ale carvedilolului ar fi putut contribui şi la superioritatea acestuia.130,131 Sunt acum disponibili noi p-blocante cu proprietăţi auxiliare noi. Dintre acestea, nebivololul este un blocant al receptorilor p1-adrenergici foarte selectiv, cu proprietăţi asociate de agonist p3 şi de eliberare a oxidului nitric.93,94,173 Relevanţa clinică a acestor proprietăţi ar trebui, totuşi, să fie demonstrată prin studii de comparaţie directă.

Importanţa relativă a diferitelor mecanisme de acţiune a p-blocantelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este încă o chestiune de dezbatere. De exemplu, o meta-analiză a evidenţiat o corelaţie între beneficiul de supravieţuire al tratamentului cu p-blocante şi reducerea frecvenţei cardiace, cu o reducere cu 18% (IC 95%, 0% până la 29%) a riscului de deces pentru fiecare scădere a frecvenţei cardiace de 5 bătăi/minut cu tratamentul cu p-blocante.174 Acest efect al reducerii frecvenţei cardiace a fost independent de dozarea p-blocantelor. Un alt studiu a arătat că modificarea frecvenţei cardiace după terapia p-blocante este corelată cu modificarea FEVS precum şi cu reducerea mortalităţii.175 Astfel, reducerea frecvenţei cardiace pare a fi un mecanism important de acţiune al p-blocantelor în insuficienţa cardiacă. Ipoteza că reducerea pură a frecvenţei cardiace poate avea efecte benefice asupra rezultatelor este în prezent testată.

Direcţionarea farmacogenică bazată pe variaţia genetică a receptorilor adrenergici (vezi

Capitolul 42)

După cum sa discutat în detaliu în Capitolul 42, răspunsul la terapia medicamentoasă poate fi îmbunătăţit prin identificarea biomarkerilor genetici a pacienţilor care răspund diferit, fie mai bine, fie mai rău/deloc în comparaţie cu populaţia generală. Pe baza datelor din proiectul de secvenţiere a genomului uman, cantitatea de variaţie genetică sub formă de polimorfisme cu un singur nucleotide (SNP) este estimată la 0,1% până la 0,2%177, dar anumite gene prezintă mai multe variaţii decât altele. Genele receptorilor p1- şi p2-adrenergici mici şi fără intron sunt exemple de gene extrem de polimorfe, prezentând frecvenţe SNP de aproximativ 1%. Gena receptorului p1-adrenergic are 12 SNP-uri nesinonime (care au ca rezultat o modificare a aminoacidului codificat) şi 3 SNP-uri

sinonime în regiunea sa de codificare; gena p2 are, respectiv, 12 şi, respectiv, 5,178 Produsul genei receptorului p1 este ţinta principală a medicamentului p-blocante şi unul dintre polimorfismele sale, un SNP la poziţia nucleotidică 1165 care produce fie o arginină (Arg, alela majoră, frecvenţă de aproximativ 0,70), fie o glicină asociată cu frecvenţa minoră (G, 30). proprietăţi farmacologice diferite.63 În comparaţie cu versiunea 389 Gly a receptorului p, varianta Arg are o capacitate de transducţie a semnalului mult mai mare, afinitate mai mare pentru norepinefrină şi o fracţiune mai mare de receptori în stare constitutiv activă. poziţia aminoacidului 164 (Thr164Ile).181 Totuşi, alela minoră, hipofuncţională 164 izoleucină are o frecvenţă mai mică de 2% şi, prin urmare, are un interes farmacogenetic redus.182 Mai multe polimorfisme suplimentare ale receptorilor p1 (Ser49Gly) şi p2-receptorii pot afecta receptorii 27Glyn6) Arg şi Glulyn6. internalizare fără a afecta transducţia semnalului. În plus, receptorul adrenergic a2c are un polimorfism de deleţie mare al poziţiilor aminoacizilor 322 până la 325 (frecvenţa alelelor de 4% în rândul albilor, dar 42% în rândul afro-americani) care produce o pierdere majoră a funcţiei de transducţie a semnalului.

Oricare dintre aceste polimorfisme ale receptorilor ar putea modifica, teoretic, răspunsul la terapia p-blocante. Studiile mici au corelat modificări ale funcţiei LV după p-blocarea SNP-urilor. O creştere mai mare a FEVS după terapia cu p-blocante cronice a fost demonstrată la subiecţii homozigoţi pentru receptorul p1 Arg389, în comparaţie cu purtătorii Gly389, în unele180184 dar nu la toate185-186 studii uniccentrice şi într-o meta-analiză187. studii.186.188

Până în prezent, nu au fost descrise interacţiuni semnificative între polimorfismele receptorilor p2-adrenergici şi efectele p-blocantelor asupra rezultatelor clinice. Deoarece receptorul este ţinta principală a tratamentului cu p-blocante şi deoarece variantele polimorfe prezintă diferenţe funcţionale majore, polimorfismul p1 Arg389Gly a fost legat de rezultate în două dintre studiile mari p-blocante, BEST78,80 şi MERIT-HF. Populaţia băncii de ADN a BEST a fost formată din 1040 de pacienţi123.179 care au fost studiaţi pentru a testa ipoteza conform căreia polimorfismele receptorilor adrenergici pot influenţa efectele clinice, de remodelare sau simpatolitice ale bucindololului. S-au descoperit două seturi de polimorfisme ale receptorilor care influenţează rezultatele: p1 389 Arg/Gly179 şi a2c 322-325 wild-type/deletion.123 Polimorfismul p1 389 interacţionează cu bucindololul într-un mod prezis de acţiunea sa farmacologică: Bucindololul a fost asociat cu o eficacitate mai mare la pacienţii clinici cu o eficacitate mai mare la pacienţii cu homogoză. 389 gena receptorului Arg decât la pacienţii cu genotipuri care conţin Gly.179 Simpatoliza asociată cu Bucindolol a fost exagerată la pacienţii cu genotipuri cu deleţie a2c, ceea ce a compromis eficacitatea. 30% (P = 0,025) şi o reducere a mortalităţii cardiovasculare de 41% (P = 0,003).123 Interpretarea acestor constatări a fost că receptorul de deleţie a2c a produs dereglare adrenergică, similară cu ceea ce a fost descris în modelele knockout la şoarece. reglarea de către genotipul a2c şi proprietatea nedorită a simpatitolizei exagerate pot fi evitate prin neadministrarea de bucindolol la pacienţii cu genotipuri de deleţie a2c. În substudiul BEST al polimorfismului receptorilor adrenergici, variantele care afectează internalizarea receptorului p nu au modificat în mod constant răspunsurile clinice şi nici nu

au afectat eliberarea de norepinefrină. În BEST, nici polimorfismele p1 Arg/Gly sau a2c de tip sălbatic/deleţie nu au afectat răspunsurile clinice la pacienţii trataţi cu placebo123,179; adică nu a existat niciun efect clinic aparent al acestor polimorfisme asupra istoriei naturale a insuficienţei cardiace în perioada medie de urmărire de 2 ani în studiu.

Într-un substudiu ADN pe 600 de pacienţi al studiului MERIT-HF, polimorfismul p1 Arg/Gly nu a afectat răspunsul clinic nici în grupul cu metoprolol, nici în grupul placebo189; într-un studiu de 637 de pacienţi privind efectele tuturor polimorfismelor p1 389 şi 49, polimorfismelor p2 16 şi 27 şi polimorfismelor de tip sălbatic/deleţie a2c, nu a fost găsit niciun efect al vreunei variante în răspunsurile clinice fie la metoprolol, fie la carvedilol.

Astfel, datele disponibile indică faptul că efectele asupra rezultatelor bucindololului, dar nu metoprololului sau carvedilolului, pot fi influenţate de polimorfismele p1 389 Arg/Gly şi a2c de tip sălbatic/deleţie. Acest lucru poate nu este surprinzător în măsura în care în sistemele umane numai bucindololul interacţionează farmacologic cu ambele seturi de polimorfisme123,179; adică în preparatele izolate ale inimii umane cu genotip homozigot p1 Arg, bucindololul are proprietăţi agoniste inverse, ceea ce indică faptul că facilitează inactivarea receptorilor p1 Arg activi constitutiv.179,193,194 Carvedilolul şi metoprololul nu prezintă această proprietate. de aşteptat să interacţioneze farmacologic cu polimorfismele a2c. Varianta de deleţie a receptorului a2c are ca rezultat dereglarea adrenergică ca răspuns la agenţii care afectează eliberarea de nor-epinefrina,191 care este probabil baza interacţiunii puternice a acestei variante de receptor cu efectele bucindolol de scădere a norepinefrinei.193.

Prin urmare, variaţia genetică a doi receptori adrenergici pare să influenţeze răspunsul clinic la bucindolol. Pentru a profita pe deplin de acest lucru, ambele seturi de polimorfisme ar trebui luate în considerare. Doar pacienţii cu versiunea hipofuncţională 389 Gly a receptorului p1-adrenergic sunt susceptibili la efectele simpatolitice exagerate ale bucindololului în asociere cu genotipurile cu deleţie a2c.195 Acest lucru creează o situaţie în care aproximativ 50% dintre pacienţii cu p1 Arg 389 au prezentat eficienţă în răspunsul la genotipul homozigot de mare capacitate. dolol, inclusiv o reducere cu 38% (P = 0,042) a mortalităţii de orice cauză, o reducere cu 48% (P = 0,014) a mortalităţii cardiovasculare,

şi o reducere cu 36% (P = .007) a spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă.179-195 Pe de altă parte, aproximativ 10% dintre pacienţii care au atât genotipurile deleţiei p1 389 Gly cât şi a2c nu trebuie trataţi cu bucindolol, deoarece nu există dovezi de eficacitate la aceşti pacienţi.123-179.

Bucindolol este încă în dezvoltare; studiul clinic final să fie efectuat exclusiv la pacienţii care au genotipul homozigot p1 389 Arg, în comparaţie 1:1 cu succinatul de metoprolol. Dacă acest studiu confirmă rezultatele substudiului BEST ADN, bucindololul ar fi aprobat cu etichetare farmacogenetică, indicată pentru pacienţii cu genotipul p1 Arg/Arg, cu un limbaj avertizând împotriva administrării medicamentului la pacienţii care au atât deleţia a2c, cât şi genotipul p1 389 Gly. Evident, un test genetic de bază ar fi necesar pentru a administra în mod optim un medicament cu indicaţie farmacogenetică şi acest test este, de asemenea, în

curs de dezvoltare. Astfel, dezvoltarea medicamentelor p-blocante a evoluat acum prin patru generaţii (Tabelul 46-4): Compuşii de prima generaţie, dezvoltaţi la sfârşitul anilor 1960 şi începutul anilor 1970, ar putea antagoniza competitiv ambii receptori p1 şi p2; a doua generaţie, dezvoltată în anii 1970 până în anii 1990, a constat din compuşi p1-selectivi; a treia generaţie, dezvoltată în anii 1980 până în anii 2000, a cuprins compuşi cu proprietatea auxiliară de vasodilataţie; iar compuşii de generaţia a patra, în curs de dezvoltare, acţionează împotriva polimorfismelor specifice ale receptorilor adrenergici. Această ultimă abordare ar trebui să îmbunătăţească indicele terapeutic al acestei clase terapeutice deja foarte eficace şi poate servi la creşterea interesului companiilor farmaceutice în această clasă venerabilă de compuşi.

REFERINȚE


Braunwald, E., & Bristow, MR (2000). Insuficienţă cardiacă congestivă: cincizeci de ani de progres. Circulaţie, 102(20, Suppl. 4), IV-14-IV-23.

Mann, DL şi Bristow, MR (2005). Mecanisme şi modele în insuficienţa cardiacă: modelul biomecanic şi nu numai. Circulation, 111, 2837-2849.

Waagstein, F., Hjalmarson, A., Varnauskas, E., et al. (1975). Efectul blocării cronice a receptorilor beta-adrenergici în cardiomiopatia congestivă. Br Heart J, 37, 1022-1036.

Swedberg, K., Hjalmarson, A., Waagstein, F., et al. (1979). Prelungirea supravieţuirii în cardiomiopatia congestivă prin blocarea receptorilor beta. Lancet, 1, 1374-1376.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Minobe, WA, et al. (1982). Scăderea sensibilităţii la catecolamine şi a densităţii receptorilor p-adrenergici în inimile umane defectuoase. New Engl J Med, 307, 205-211.

Waagstein, F., Bristow, MR, Swedberg, K., şi colab. (1993). Efectele benefice ale metoprololului în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Metoprolol în Cardiomiopatia Dilatată (MDC) Trial Study Group. Lancet, 342, 1441-1446.

Chadda, K., Goldstein, S., Byington, R., şi colab. (1986). Efectul propranololului după infarct miocardic acut la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 73, 503-510.

Grupul multicentric norvegian. (1981). Timololul a indus reducerea mortalităţii şi a reinfarctului la pacienţii care au supravieţuit infarctului miocardic acut. N Engl J Med, 304, 801-807.

Chidsey, CA, Sonnenblick, EH, Morrow, AG şi colab. (1966). Norepinefrina stochează şi forţa contractilă a muşchilor papilari din inima umană în deficienţă. Tiraj, 33, 43-51.

Chidsey, CA, Braunwald, E., & Morrow, AG (1965). Excreţia de catecolamine şi depozitele cardiace de norepinefrină în insuficienţa cardiacă congestivă. Am J Med, 39, 442-451.

Swedberg, K., Viquerat, C., Rouleau, JL, et al. (1984). Comparaţia echilibrului miocardic al catecolaminelor în insuficienţa cardiacă congestivă cronică şi în angina pectorală fără insuficienţă. Am J Cardiol, 52, 308-313.

Hasking, GJ, Esler, MD, Jennings, GL şi colab. (1986). Revarsarea norepinefrinei în plasmă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: dovezi ale creşterii activităţii nervoase simpatice globale şi cardiorenale. Circulation, 73, 615-621.

Metra, M., Nardi, M., Giubbini, R., et al. (1994). Efectele administrării de carvedilol pe termen scurt şi lung asupra variabilelor hemodinamice de repaus şi efort, capacitatea de efort şi condiţiile clinice la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată idiopatică. J Am Coll Cardiol, 24, 1678-1687.

Krum, H., Sackner-Bernstein, JD, Goldsmith, RL, et al. (1995). Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al eficacităţii pe termen lung a carvedilolului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă. Circulation, 92, 1499-1506.

Olsen, SL, Gilbert, EM, Renlund, DG şi colab. (1995). Carvedilolul îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă şi simptomele în insuficienţa cardiacă cronică: un studiu randomizat dublu-orb. J Am Coll Cardiol, 25, 1225-1231.

Hall, SA, Cigarroa, CG, Marcoux, L., et al. (1995). Cursul de timp al îmbunătăţirii funcţiei, masei şi geometriei ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă trataţi cu blocaj beta-adrenergic. J Am Coll Cardiol, 25, 1154-1161.

Eichhorn, EJ şi Bristow, MR (1996). Terapia medicală poate îmbunătăţi proprietăţile biologice ale inimii cu defecţiuni cronice. O nouă eră în tratamentul insuficienţei cardiace. Circulation, 94, 2285-2296.

Lechat, P., Packer, M., Chalon, S., et al. (1998). Efectele clinice ale blocării beta-adrenergice în insuficienţa cardiacă cronică: o meta-analiză a studiilor randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo. Circulation, 98, 1184-1191.

Lowes, BD, Gill, EA, Abraham, WT şi colab. (1999). Efectele carvedilolului asupra masei ventriculare stângi, geometriei camerei şi insuficienţei mitrale în insuficienţa cardiacă cronică. Am J Cardiol, 83, 1201-1205.

Metra, M., Nodari, S., D'Aloia, A., et al. (2000). O justificare pentru utilizarea beta-blocantelor ca tratament standard pentru insuficienţa cardiacă. Am Heart J, 139, 511-521.

Eichhorn, EJ, Heesch, CM, Barnett, JH, et al. (1994). Efectul metoprololului asupra funcţiei miocardice şi a energiei la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată nonischemică: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol, 24, 1310-1320.

Lowes, BD, Gilbert, EM, Abraham, WT şi colab. (2002). Expresia genei miocardice în cardiomiopatia dilatată tratată cu agenţi beta-blocant. N Engl J Med, 346, 1357-1365.

Reiken, S., Wehrens, XH, Vest, JA, et al. (2003). Beta-blocantele restabilesc funcţia canalului de eliberare a calciului şi îmbunătăţesc performanţa muşchilor cardiaci în insuficienţa cardiacă umană. Circulation, 107, 2459-2466.

Communal, C., Singh, K., Pimentel, DR, et al. (1998). Noradrenalina stimulează apoptoza la miocitele ventriculare de şobolan adulţi prin activarea căii beta-adrenergice. Circulation, 98, 1329-1334.

Ikram, H., & Fitzpatrick, D. (1981). Studiu dublu-orb al beta-blocadei orale cronice în cardiomiopatia congestivă. Lancet, 2, 490-493.

Currie, PJ, Kelly, MJ, McKenzie, A., şi colab. (1984). Blocarea beta-adrenergică orală cu metoprolol în cardiomiopatia dilatativă cronică severă. J Am Coll Cardiol, 3, 203-209.

Anchetatori şi Comitete CIBIS. (1994). Un studiu randomizat de beta-blocare în insuficienţa cardiacă. Studiul privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol (CIBIS). Tiraj, 90, 1765-1773.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. New Engl J Med, 334, 1349-1355.

Anchetatori şi Comitete CIBIS-II. (1999). Studiul II privind insuficienţa cardiacă Bisoprolol (CIBIS-II): un studiu randomizat. Lancet, 353, 9-13.

Grupul de studiu MERIT-HF. (1999). Efectul metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă cronică: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Hjalmarson, A., Goldstein, S., Fagerberg, S., et al. (2000). Efectele metoprololului cu eliberare controlată asupra mortalităţii totale, spitalizării şi bunăstării la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. JAMA, 283, 1295-1302.

Packer, M., Coats, AJ, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supravieţuirii în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651-1658.

Krum, H., Roecker, EB, Mohacsi, P., et al. (2003). Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Grup de studiu. Efectele iniţierii carvedilolului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă: rezultate din studiul COPERNICUS. JAMA, 289, 712-718.

Bristol, MR (2000). Blocarea receptorilor beta-adrenergici în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 101, 558-569.

Dargie, HJ (2001). Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet, 357, 1385-1390.

Flather, MD, Shibata, MC, Coats, AJ şi colab. (2005). Studiu randomizat pentru a determina efectul nebivololului asupra mortalităţii şi internării în spitale cardiovasculare la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă (SENIORS). Eur Heart J, 26, 215-225.

van Veldhuisen, DJ, Cohen-Solal, A., Bohm, M., et al. (2009). Beta-blocare cu nebivolol la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă cu fracţiune de ejecţie ventriculară stângă afectată şi conservată: date de la SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Respitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol, 53, 2150-2158.

Shaddy, RE, Boucek, MM, Hsu, DT şi colab. (2007). Grupul de studiu pentru carvedilol pediatric. Carvedilol pentru copii şi adolescenţi cu insuficienţă cardiacă: un studiu controlat randomizat. JAMA, 298, 1171-1179.

Opasich, C., Boccanelli, A., Cafiero, M., et al. (2006). Program de îmbunătăţire a utilizării beta-blocantelor pentru insuficienţa cardiacă la vârstnici şi la cei cu simptome severe: rezultatele studiului BRING-UP 2. Eur J Heart Fail, 8, 649-657.

Krum, H., Hill, J., Fruhwald, F., şi colab. (2006). Tolerabilitatea beta-blocantelor la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă cronică: studiul COLA II. Eur J Heart Fail, 8, 302-307.

Gattis, WA, O'Connor, CM, Gallup, DS, et al. (2004). Iniţierea înainte de externare a carvedilolului la pacienţii spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă decompensată: rezultate ale studiului Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF). J Am Coll Cardiol, 43, 1534-1541.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, şi colab. (2007). Utilizarea carvedilolului la externare la pacienţii spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă este asociată cu o supravieţuire îmbunătăţită: o analiză din Programul organizat pentru iniţierea tratamentului de salvare a vieţii la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă (OPTIMIZE-HF). Am Heart J, 153, 82.e1-82.e11.

Maggioni, AP, Sinagra, G., Opasich, C., et al. (2003). Tratamentul insuficienţei cardiace cronice cu blocaj beta adrenergic dincolo de studiile clinice controlate: experienţa BRING-UP. Heart, 89, 299-305.

Heidenreich, PA, Gholami, P., Sahay, A., et al. (2007). Mementourile clinice ataşate rapoartelor de ecocardiografie ale pacienţilor cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng redusă cresc utilizarea beta-blocantelor: un studiu randomizat. Circulation, 115, 2829-2834.

Barner, HB, Jellinek, M. şi Kaiser, GC (1970). Efectele perfuziei cu izoproterenol asupra structurii şi compoziţiei miocardice. Am Heart J, 79, 237-243.

Engelhardt, S., Hein, L., Wiesmann, F., şi colab. (1999). Hipertrofie progresivă şi insuficienţă cardiacă la şoarecii transgenici cu receptori p-adrenergici. Proc Natl Acad Sci, 96, 7059-7064.

Lowes, BD, Minobe, W., Abraham, WT şi colab. (1997). Modificări ale expresiei genelor în inima umană intactă. Reglarea în jos a lanţului greu de alfa-miozină în miocardul ventricular hipertrofiat, cu defecţiune. J Clin Invest, 100, 2315-2324.

Sucharov, CC, Mariner, PD, Nunley, KR şi colab. (2006). Un receptor p-adrenergic, calea dependentă de CaM kinaza II mediază inducerea genei fetale a miocitelor cardiace. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291, H1299-H1308.

Francis, GS, Anwar, F., Bank, AJ, şi colab. (1999). Apoptoza, Bcl-2 şi antigenul nuclear celular în proliferare în inima umană în deficienţă: observaţii făcute după implantarea dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. J Card Fail, 5, 308-315.

Adamson, PB şi Gilbert, EM (2006). Reducerea riscului de moarte subită în insuficienţa cardiacă cu beta-blocante. J Card Fail, 12, 734-746.

Societatea de insuficienţă cardiacă din America. (2006). Rezumat executiv: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail, 12, 10-38.

Grupul operativ pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2008 al Societăţii Europene de Cardiologie, Dickstein, K., Cohen-Solal, A., şi colab. (2008). Linii directoare ESC pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2008: Grupul operativ pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2008 al Societăţii Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociaţia pentru insuficienţă cardiacă a ESC (HFA) şi aprobat de Societatea Europeană de Medicină Intensivă (ESICM). Eur Heart J, 29, 2388-2442.

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009). Actualizare concentrată 2009: Ghidurile ACCF/ AHA pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace la adulţi: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internaţională pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor. Tiraj, 119, 1977-2016.

Metra, M., Dei Cas, L., & Cleland, JG (2006). Caracteristicile farmacocinetice şi farmacodinamice ale beta-blocantelor: când pot conta diferenţele. J Card Fail, 12, 177-181.

Go, AS, Yang, J., Gurwitz, JH, şi colab. (2008). Eficacitatea comparativă a diferiţilor antagonişti beta-adrenergici asupra mortalităţii în rândul adulţilor cu insuficienţă cardiacă în practica clinică. Arch Intern Med, 168, 2415-2421.

Kramer, JM, Curtis, LH, Dupree, CS, et al. (2008). Eficacitatea comparativă a beta-blocantelor la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med, 168, 2422-2428.

Yusuf, S., Peto, R., Lewis, J., şi colab. (1985). Blocarea beta în timpul şi după infarctul miocardic: o prezentare generală a studiilor randomizate. Prog Cardiovasc Dis, 27, 335-371.

Grupul de studiu Xamoterol în insuficienţa cardiacă severă. (1990). Xamoterol în insuficienţa cardiacă severă. Lancet, 336, 1-6.

Witchitz, S., Cohen-Solal, A., Dartois, N., et al. (2000). Tratamentul insuficientei cardiace cu celiprolol, un beta-blocant cardioselectiv cu proprietati vasodilatatoare agoniste P2. Grupul CELICARD. Am J Cardiol, 85, 1467-1471.

Willette, RN, Mitchell, MP, Ohlstein, EH şi colab. (1998). Evaluarea activităţii simpatomimetice intrinseci a bucindololului şi carvedilolului în inima de şobolan. Farmacologie, 56, 30-36.

Bristow, MR, Roden, RL, Lowes, BD şi colab. (1998). Rolul agenţilor p-blocante de generaţia a treia în insuficienţa cardiacă cronică. Clin Cardiol, 21(Suppl. I), I-3-I-13.

Bristow, MR, O'Connell, JB, Gilbert, EM, et al. (1994). Doză-răspuns al tratamentului cu beta-blocante cronice în insuficienţa cardiacă fie din cardiomiopatie dilatată idiopatică, fie din cardiomiopatie ischemică. Anchetatorii Bucindolol. Circulaţie, 89, 1632-1642.

Mason, DA, Moore, JD, Green, SA, et al. (1999). Un polimorfism de câştig de funcţie într-un domeniu de cuplare al proteinei G al receptorului p-adrenergic uman. J Biol Chem, 274, 12670-12674.

Bristol, MR (1993). Raţionamente patofiziologice şi farmacologice pentru managementul clinic al insuficienţei cardiace cronice cu agenţi beta-blocante. Am J Cardiol, 71, 12C-22C.

Agostoni, P., Contini, M., Cattadori, G., et al. (2007). Funcţia pulmonară cu carvedilol şi bisoprolol în insuficienţa cardiacă cronică: este relevantă beta selectivitatea? Eur J Heart Fail, 9, 827-833.

Kubo, T., Azevedo, ER, Newton, GE, et al. (2001). Lipsa dovezilor pentru blocarea «•-adrenoceptorilor periferici în timpul tratamentului pe termen lung al insuficienţei cardiace cu carvedilol. J Am Coll Cardiol, 38, 1463-1469.

Zhu, W., Zeng, X., Zheng, M., şi colab. (2005). Enigma receptorului P2-adrenergic G, care semnalează în inimă: binele, răul şi urâtul. Circ Res, 97, 507-509.

Liggett, SB, Tepe, NM, Lorenz, JN, et al. (2000). Consecinţele timpurii şi întârziate ale supraexprimării receptorului p2-adrenergic în inimile şoarecilor: rol critic pentru nivelul de expresie. Circulaţie, 101, 1707-1714.

Du, XJ, Autelitano, DJ, Dilley, RJ, et al. (2000). Supraexpresia receptorului p2-adrenergic exacerba dezvoltarea insuficienţei cardiace după stenoza aortică. Circulation, 101, 71-77.

Communal, C., Singh, K., Sawyer, DB, et al. (1999). Efecte opuse ale receptorilor adrenergici pr şi P2 asupra apoptozei miocitelor cardiace: rolul unei proteine G sensibile la toxina pertussis. Circulation, 100, 2210-2212.

Ahmet, I., Krawczyk, M., Heller, P., et al. (2004). Efectele benefice ale manipulării farmacologice cronice a semnalizării subtipului beta-adrenoreceptor în cardiomiopatia ischemică dilatată a rozătoarelor. Circulation, 110, 1083-1090.

EI-Armouche, A., Eschenhagen, T. (2009) Stimularea beta-adrenergică şi funcţia miocardică în inima în deficienţă. Insuficienţă cardiacă Rev. 14, 225-241.

Waagstein, F., Caidahl, K., Wallentin, I., et al. (1989). Beta-blocadă pe termen lung în cardiomiopatia dilatativă. Efectele tratamentului pe termen scurt şi lung cu metoprolol, urmate de întreruperea şi readministrarea metoprololului. Circulation, 80, 551-563.

Heilbrunn, SM, Shah, P., Bristow, MR, şi colab. (1989). Creşterea densităţii receptorilor beta şi răspunsul hemodinamic îmbunătăţit la stimularea catecolaminelor în timpul terapiei pe termen lung cu metoprolol în insuficienţa cardiacă din cardiomiopatia dilatativă. Circulation, 79, 483-490.

Eichhorn, EJ (1999). Retragerea beta-blocantelor: cântecul lui Orpheus. Am Heart J, 138, 387-389.

Metra, M., Nodari, S., D'Aloia, A., et al. (1998). Efectele antagonismului neurohormonal asupra simptomelor şi calităţii vieţii în insuficienţa cardiacă. Eur Heart J, 19 (Supliment B), B25-B35.

Asano, K., Zisman, LS, Yoshikawa, T., şi colab. (2001). Bucindololul, un antagonist neselectiv al receptorilor pr şi p2-adrenergici, scade densitatea receptorilor beta-adrenergici în membranele miocitelor cardiace de pui embrionari de cultură. J Cardiovasc Pharmacol, 37, 678-691.

Kindermann, M., Maack, C., Schaller, S., şi colab. (2004). Carvedilolul, dar nu metoprololul, reduce sensibilitatea beta-adrenergică după eliminarea completă din plasmă in vivo. Circulation, 109, 3182-3190.

Metra, M., Nodari, S., D'Aloia, A., et al. (2002). Terapia cu beta-blocante influenţează răspunsul hemodinamic la agenţii inotropi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: o comparaţie randomizată a dobutaminei şi enoximonei înainte şi după tratamentul cronic cu metoprolol sau carvedilol. J Am Coll Cardiol, 40, 1248-1258.

Haber, HL, Simek, CL, Gimple, LW şi colab. (1993). De ce pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă tolerează iniţierea terapiei cu beta-blocante? Circulaţie, 88, 1610-1619.

Rochais, F., Vilardaga, JP, Nikolaev, VO, et al. (2007). Înregistrarea optică în timp real a activării receptorului P1-adrenergic dezvăluie suprasensibilitatea variantei Arg389 la carvedilol. J Clin Invest, 117, 229-235.

Gong, H., Sun, H., Koch, WJ, şi colab. (2002). Blocantul specific p2AR ICI 118.551 scade în mod activ contracţia printr-o formă cuplată cu Gj a P2AR în miocite de la inima umană defectuoasă. Circulation, 105, 2497-2503.

Cohn, JN, Pfeffer, MA, Rouleau, J., et al. (2003). Efectul advers al mortalităţii al inhibării simpatice centrale cu moxonidină cu eliberare susţinută la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (MOXCON). Eur J Heart Fail, 5, 659-667.

Gilbert, EM, Abraham, WT, Olsen, S., şi colab. (1996). Efecte comparative hemodinamice, funcţionale ale ventriculului stâng şi antiadrenergice ale tratamentului cronic cu metoprolol faţă de carvedilol în inima în deficienţă. Circulation, 94, 2817-2825.

Azevedo, ER, Kubo, T., Mak, S., şi colab. (2001). Blocarea receptorilor beta-adrenergici neselectiv versus selectiv în insuficienţa cardiacă congestivă: efecte diferenţiale asupra activităţii simpatice. Circulation, 104, 2194-2199.

Evaluarea beta-blocante a investigatorilor studiilor de supravieţuire. (2001). Un studiu al betablocantului bucindolol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 344, 1659-1667.

Bristow, MR, Krause-Steinrauf, H., Nuzzo, R., şi colab. (2004). Efectul valorii iniţiale sau modificări ale activităţii adrenergice asupra rezultatelor clinice în evaluarea beta-blocantelor din studiul de supravieţuire. Circulation, 110, 1437-1442.

Anand, I., Fiuzat, M., O'Connor, C., et al. (2010). Impactul statusului iniţial al volumului şi al FEVS asupra mortalităţii de toate cauzele în studiul BEST. J Am Coll Cardiol, 55, A37, E360.

Ladage, D., Brixius, K., Hoyer, H., et al. (2006). Mecanisme care stau la baza activării oxidului nitric sintazei induse de nebivolol în celulele endoteliale ale venei ombilicale umane. Clin Exp Pharmacol Physiol, 33, 720-724.

Cockcroft, JR, Chowienczyk, PJ, Brett, SE şi colab. (1995). Nebivololul vasodilata vascularizaţia antebraţului uman: dovezi pentru un mecanism dependent de l-arginina/NO. J Pharmacol Exp Ther, 274, 1067-1071.

Mason, RP, Kubant, R., Jacob, RF, şi colab. (2008). Efectul antagonistului receptorului P3 SR59230A asupra eliberării induse de bucindolol de oxid nitric şi peroxinitrit din endoteliul uman. J Card Fail, 14 (Supliment I), S76.

Noda, K., Oka, M., Ma, FH, et al. (2001). Eliberarea de oxid nitric endotelial în arterele coronare de către celiprolol, un antagonist p1-adrenoceptor: posibilă relevanţă clinică. Eur J Pharmacol, 415, 209-216.

Munzel, T., & Gori, T. (2009). Nebivolol: blocantul receptorilor beta-adrenergici oarecum diferit. J Am Coll Cardiol, 54, 1491-1499.

Kamp, O., Metra, M., Bugatti, S., et al. (2010). Nebivolol: efectele hemodinamice şi semnificaţia clinică a eliberării combinate de beta-blocare şi oxid nitric. Droguri, 70, 41-56.

Quaife, RA, Christian, PE, Gilbert, EM şi colab. (1998). Efectele carvedilolului asupra funcţiei ventriculare drepte în insuficienţa cardiacă cronică. Am J Cardiol, 81, 247-250.

Quaife, RA, Gilbert, EM, Christian, PE şi colab. (1996). Efectele carvedilolului asupra performanţei ventriculare stângi sistolice şi diastolice în cardiomiopatia dilatativă idiopatică sau cardiomiopatia ischemică. Am J Cardiol, 78, 779-784.

Andersson, B., Caidahl, K., di Lenarda, A., et al. (1996). Modificări ale modelelor de umplere diastolică precoce şi tardivă induse de beta-blocarea adrenergică pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circulation, 94, 673-682.

Metra, M., Nodari, S., Parrinello, G., şi colab. (2003). Îmbunătăţirea marcată a FE VS în timpul beta-blocadei pe termen lung la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: corelaţii clinice şi semnificaţie prognostică. Am Heart J, 145, 292-299.

de Groote, P., Delour, P., Mouquet, F., et al. (2007). Efectele beta-blocantelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă. Predictorii îmbunătăţirii fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng şi impactul asupra prognosticului. Am Heart J, 154, 589-595.

Schleman, KA, Lindenfeld, JA, Lowes, BD şi colab. (2001). Predicţia răspunsului la carvedilol pentru tratamentul insuficienţei cardiace: o analiză retrospectivă multivariată. J Card Fail, 7, 4-12.

DiLenarda, A., Gregori, D., Sinagra, G., et al. (1996). Metoprolol în cardiomiopatia dilatată: este posibil să se identifice factorii predictivi de îmbunătăţire? Grupul de studiu al bolilor musculare cardiace. J Card Fail, 2, 87-102.

Eichhorn, EJ, Grayburn, PA, Mayer, SA, et al. (2003). Rezerva contractilă miocardică prin ecocardiografia de stres cu dobutamina prezice îmbunătăţirea fracţiei de ejecţie cu beta-blocare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). Circulation, 108, 2336-2341.

Seghatol, FF, Shah, DJ, Diluzio, S. şi colab. (2004). Relaţia dintre rezerva contractilă şi îmbunătăţirea funcţiei ventriculare stângi cu terapia beta-blocante la pacienţii cu insuficienţă cardiacă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 93, 854-859.

Cleland, JG, Pennell, DJ, Ray, SG şi colab. (2003). Viabilitatea miocardică ca factor determinant al răspunsului fracţiei de ejecţie la carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (trial CHRISTMAS): studiu controlat randomizat. Lancet, 362, 14-21.

Bristow, MR, Gilbert, EM, Abraham, WT şi colab. (1996). Carvedilolul produce îmbunătăţiri legate de doză ale funcţiei ventriculare stângi şi ale supravieţuirii la subiecţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 94, 2807-2816.

Lechat, P., Escolano, S., Golmard, JL, et al. (1997). Valoarea prognostică a efectelor hemodinamice induse de bisoprolol în insuficienţa cardiacă în timpul studiului privind insuficienţa cardiacă blsoprolol (CIBIS). Circulation, 96, 2197-2205.

White, M., Yanowitz, F., Gilbert, EM, şi colab. (1995). Rolul scăderii receptorilor beta-adrenergici în răspunsul de vârf la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă din cauza cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Am J Cardiol, 76, 1271-1276.

Packer, M., Colucci, WS, Sackner-Bernstein, J., et al. (1996). Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al efectelor carvedilolului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă: studiul PRECISE. Circulation, 94, 2793-2799.

Colucci, WS, Packer, M., Bristow, MR, et al. (1996). Carvedilolul inhibă progresia clinică la pacienţii cu simptome uşoare de insuficienţă cardiacă. Circulation, 94, 2800-2806.

Abdulla, J., Kober, L., Christensen, E., şi colab. (2006). Efectul terapiei cu beta-blocante asupra stării funcționale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă - o meta-analiză. Eur J Heart Fail, 8, 522-531.

Grupul de colaborare pentru cercetarea insuficienţei cardiace din Australia/Noua Zeelandă (1997). Studiu randomizat, controlat cu placebo, cu carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă din cauza bolii cardiace ischemice. Lancet, 349, 375-380.

Brophy, JM, Joseph, L. şi Rouleau, JL (2001). Beta-blocante în insuficienţa cardiacă congestivă. O meta-analiză bayesiană. Ann Intern Med, 134, 550-560.

Metra, M., Ponikowski, P., Dickstein, K., şi colab. (2007). Insuficienţă cardiacă cronică avansată: o declaraţie de poziţie a Grupului de studiu privind insuficienţa cardiacă avansată al Asociaţiei de insuficienţă cardiacă a Societăţii Europene de Cardiologie. Eur J Heart Fail, 9, 684-694.

Wikstrand, J., Hjalmarson, A., Waagstein, F., şi colab. (2002). Doza de metoprolol CR/XL şi rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: analiza experienţei în studiul de intervenţie randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă cronică (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol, 40, 491-498.

Simon, T., Mary-Krause, M., Funck-Brentano, C., et al. (2003). Relaţia de răspuns la doză de bisoprolol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: o analiză de subgrup în Studiul BIsoprolol de insuficienţă cardiacă (CIBIS II). Eur Heart J, 24, 552-559.

Metra, M., Torp-Pedersen, C., Swedberg, K., şi colab. (2005). Influenţa ritmului cardiac, a tensiunii arteriale şi a dozei de beta-blocant asupra rezultatului şi a diferenţelor de rezultat dintre carvedilol şi tartratul de metoprolol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: rezultate din studiul COMET. Eur Heart J, 26, 2259-2268.

Dobre, D., van Veldhuisen, DJ, Mordenti, G., et al. (2007). Tolerabilitatea şi efectele legate de doză ale nebivololului la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă: date din studiul Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Respitalization in Seniors with Heart Failure (SENIORS). Am Heart J, 154, 109-115.

Rouleau, JL, Roecker, EB, Tendera, M., et al. (2004). Influenţa tensiunii arteriale sistolice pre-tratament asupra efectului carvedilolului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă: studiul Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS). J Am Coll Cardiol, 43, 1423-1429.

Anderson, JL, Krause-Steinrauf, H., Goldman, S., şi colab. (2003). Eşecul beneficiului şi riscul precoce al bucindololului pentru insuficienţa cardiacă de clasa IV. J Card Eşuare. 9, 266-77.

Domanski, M., Krause-Steinrauf, H., Deedwania, P., et al. (2003). Efectul diabetului zaharat asupra rezultatelor pacienţilor cu insuficienţă cardiacă avansată în studiul BEST. J Am Coll Cardiol, 42, 914-922.

Domanski, MJ, Krause-Steinrauf, H., Massie, BM, et al. (2003). O analiză comparativă a rezultatelor a 4 studii de terapie cu beta-blocante pentru insuficienţa cardiacă: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF şi COPERNICUS. J Card Fail, 9, 354-363.

Cresci, S., Kelly, RJ, Cappola, TP, et al. (2009). Modificatori clinici şi genetici ai supravieţuirii pe termen lung în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 54, 432-444.

Bristow, MR, Murphy, GA, Krause-Steinrauf, H., şi colab. (2010). Un polimorfism al receptorului a2c-adrenergic modifică efectele de scădere a norepinefrinei şi răspunsul terapeutic al beta-blocantului bucindolol în insuficienţa cardiacă cronică. Circ Heart Fail, 3, 21-28.

Cohen-Solal, A., Kotecha, D., van Veldhuisen, DJ, et al. (2009). Eficacitatea şi siguranţa nebivololului la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă cu insuficienţă renală: perspective din studiul SENIORS. Eur J Heart Fail, 11, 872-880.

Bristow, MR, Feldman, AM, Adams, KF, Jr., şi colab. (2003). Beta-blocadă selectivă versus neselectivă pentru terapia insuficienţei cardiace: există lecţii de învăţat din studiul COMET? J Card Fail, 9, 444-453.

Kukin, ML, Kalman, J., Charney, RH, şi colab. (1999). Comparaţie prospectivă, randomizată a efectului tratamentului pe termen lung cu etoprolol sau carvedilol asupra simptomelor, exerciţiului, fracţiei de ejecţie şi stresului oxidativ în insuficienţa cardiacă. Circulation, 99, 2645-2651.

Sanderson, JE, Chan, SK, Yip, G., şi colab. (1999). Beta-blocare în insuficienţa cardiacă: o comparaţie a carvedilolului cu metoprolol. J Am Coll Cardiol, 34, 1522-1528.

Metra, M., Giubbini, R., Nodari, S., et al. (2000). Efecte diferenţiate ale p-blocantelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. O comparaţie prospectivă, dublu-orb, a efectelor pe termen lung ale metoprololului faţă de carvedilol. Circulation, 102, 546-551.

Poole-Wilson, PA, Swedberg, K., Cleland, JG şi colab. (2003). Comparaţia dintre carvedilol şi metoprolol cu privire la rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică în Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET): studiu controlat randomizat. Lancet, 362, 7-13.

Packer, M. (2003). Prelungesc beta-blocantele supravieţuirea în insuficienţa cardiacă numai prin inhibarea receptorului p? O perspectivă asupra rezultatelor studiului COMET. J Card Fail, 9, 429-443.

Massie, BM (2003). Un comentariu despre COMET: cum se interpretează un proces pozitiv? J Card Fail, 9, 425-428.

Dargie, HJ (2003). Beta-blocante în insuficienţa cardiacă. Lancet, 362, 2-3.

Hjalmarson, A., & Waagstein, F. (2003). COMET: un mecanism de acţiune propus pentru a explica rezultatele şi preocupările legate de doză. Lancet, 362, 1077.

McMurray, J., Cohen-Solal, A., Dietz, R., şi colab. (2005). Recomandări practice pentru utilizarea inhibitorilor ECA, beta-blocantelor, antagoniştilor aldosteronului şi blocanţilor receptorilor de angiotensină în insuficienţa cardiacă: punerea în practică a ghidurilor. Eur J Heart Fail, 7, 710-721.

Willenheimer, R., van Veldhuisen, DJ, Silke, B., et al. (2005). Efectul asupra supravieţuirii şi spitalizării iniţierii tratamentului pentru insuficienţa cardiacă cronică cu bisoprolol urmat de enalapril, în comparaţie cu secvenţa opusă: rezultatele studiului randomizat asupra insuficienţei cardiace cu bisoprolol (CIBIS) III. Circulation, 112, 2426-2435.

Dobre, D., van Veldhuisen, DJ, Goulder, MA, et al. (2008). Efectele clinice ale monoterapiei iniţiale de 6 luni cu bisoprolol versus enalapril în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică uşoară până la moderată. Date din studiul CIBIS III. Cardiovasc Drugs Ther, 22, 399-405.

Fang, JC (2005). Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau beta-blocante în insuficienţa cardiacă: contează cine merge primul? Circulation, 112, 2380-2382.

Gattis, WA, O'Connor, CM, Leimberger, JD, et al. (2003). Rezultate clinice la pacienţii cu terapie cu beta-blocante internaţi cu agravare a insuficienţei cardiace cronice. Am J Cardiol, 91, 169-174.

Butler, J., Young, JB, Abraham, WT, şi colab. (2006). Utilizarea beta-blocantelor şi rezultatele în rândul pacienţilor spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 47, 2462-2469.

Metra, M., Torp-Pedersen, C., Cleland, JG, şi colab. (2007). Ar trebui să fie redusă sau întreruptă terapia cu beta-blocante după un episod de insuficienţă cardiacă decompensată? Rezultate de la COMET. Eur J Heart Fail, 9, 901-909.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, şi colab. (2008). Influenţa continuării sau retragerii beta-blocantelor asupra rezultatelor la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă: constatări din programul OPTIMIZE-HF. J Am Coll Cardiol, 52, 190-199.

Orso, F., Baldasseroni, S., Fabbri, G., et al. (2009). Rolul beta-blocantelor la pacienţii internaţi pentru agravarea insuficienţei cardiace într-un cadru real: date din Sondajul italian privind insuficienţa cardiacă acută. Eur J Heart Fail, 11, 77-84.

Jondeau, G., Neuder, Y., Eicher, JC, et al. (2009). B-CONVINS: Continuarea beta-blocante vs. Intreruperea la pacientii cu insuficienta cardiaca congestiva internati pentru un episod de decompensare. Eur Heart J, 30, 2186-2192.

Komajda, M., Lapuerta, P., Hermans, N., et al. (2005). Respectarea ghidurilor este un predictor al rezultatului în insuficienţa cardiacă cronică: sondajul MAHLER. Eur Heart J, 26, 1653-1659.

Gislason, GH, Rasmussen, JN, Abildstrom, SZ, et al. (2007). Utilizarea persistentă a farmacoterapiei bazate pe dovezi în insuficienţa cardiacă este asociată cu rezultate îmbunătăţite. Circulation, 116, 737-744.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, şi colab. (2007). Asocierea dintre măsurile de performanţă şi rezultatele clinice pentru pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă. JAMA, 297, 61-70.

O'Connor, CM, Abraham, WT, Albert, NM şi colab. (2008). Predictori ai mortalităţii după externare la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă: o analiză din Programul organizat pentru iniţierea unui tratament salvator la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă (OPTIMIZE-HF). Am Heart J, 156, 662-673.

Hernandez, AF, Hammill, BG, O'Connor, CM, et al. (2009). Eficacitatea clinică a beta-blocantelor în insuficienţa cardiacă: constatări din registrul OPTIMIZE-HF (Program organizat pentru iniţierea tratamentului de salvare a vieţii la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă). J Am Coll Cardiol, 53, 184-192.

Tandon, P., McAlister, FA, Tsuyuki, RT şi colab. (2004). Utilizarea beta-blocantelor într-o clinică de insuficienţă cardiacă de îngrijire terţiară: dozare, toleranţă şi rezultate. Arch Intern Med, 164, 769-774.

Patel, P., White, DL şi Deswal, A. (2007). Transpunerea în practică a rezultatelor studiilor clinice: modele temporale de utilizare a beta-blocantelor pentru insuficienţa cardiacă la externarea din spital şi în timpul urmăririi ambulatorie. Am Heart J, 153, 515-522.

de Groote, P., Isnard, R., Assyag, P., et al. (2007). Se umple decalajul dintre ghiduri şi practica clinică în tratamentul insuficienţei cardiace? Perspective din sondajul IMPACT RECO. Eur J Heart Fail, 9, 1205-1211.

Komajda, M., Hanon, O., Hochadel, M., et al. (2009). Managementul contemporan al octogenarilor internaţi pentru insuficienţă cardiacă în Europa: Euro Heart Failure Survey II. Eur Heart J, 30, 478-486.

Komajda, M., Follath, F., Swedberg, K., et al. (2003). Programul Euro Heart Failure Survey — un sondaj privind calitatea îngrijirii în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă din Europa. Partea 2: tratament. Eur Heart J, 24, 464-474.

Yancy, CW, Fonarow, GC, Albert, NM, şi colab. (2009). Influenţa vârstei şi sexului pacientului asupra acordării îngrijirii insuficienţei cardiace recomandate de ghid în cadrul practicii de cardiologie în ambulatoriu: constatări din IMPROVE HF. Am Heart J, 157, 754-762.

Forman, DE, Cannon, CP, Hernandez, AF, et al. (2009). Influenţa vârstei asupra managementului insuficienţei cardiace: constatări din Get With the Guidelines—Heart Failure (GWTG-HF). Am Heart J, 157, 1010-1017.

Sirak, TH, Jelic, S., Le Jemtel, TH (2004). Actualizare terapeutică: blocaj beta- şi alfa-adrenergic neselectiv la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică coexistentă şi insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 44, 497-502.

Remme, WJ, McMurray, JJ, Hobbs, FD şi colab. (2008). Conştientizarea şi percepţia insuficienţei cardiace în rândul cardiologilor, interniştilor, geriatricilor şi medicilor primari europeni. Eur Heart J, 29, 1739-1752.

Fonarow, GC, Yancy, CW, Albert, NM, şi colab. (2008). Îngrijirea insuficienţei cardiace în cadrul practicii de cardiologie în ambulatoriu: constatări din IMPROVE HF. Circ Heart Fail, 1, 98-106.

Shelton, RJ, Rigby, AS, Cleland, JG şi colab. (2006). Efectul unei clinici comunitare de insuficienţă cardiacă asupra absorbţiei beta-blocantelor de către pacienţii cu boală obstructivă a căilor respiratorii şi insuficienţă cardiacă. Heart, 92, 331-336.

Gustafsson, F., Schou, M., Videbaek, L., et al. (2007). Tratamentul cu beta-blocante în clinicile de insuficienţă cardiacă conduse de asistente: eficacitatea titrarii şi predictorii insuficienţei. Eur J Heart Fail, 9, 910-916.

Hauptman, PJ, Rich, MW, Heidenreich, PA, şi colab. (2008). Clinica de insuficienţă cardiacă: o declaraţie de consens a Societăţii de insuficienţă cardiacă din America. J Card Fail, 14, 801-815.

LaPointe, NM, DeLong, ER, Chen, A., et al. (2006). Intervenţie cu mai multe faţete pentru promovarea utilizării beta-blocantelor în insuficienţa cardiacă. Am Heart J, 151, 992-998.

Fonarow, GC, Gheorghiade, M., & Abraham, WT (2004). Importanţa iniţierii în spital a terapiilor medicale bazate pe dovezi pentru insuficienţa cardiacă - o revizuire. Am J Cardiol, 94, 1155-1160.

Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2006). Tendinţe în prevalenţa şi rezultatul insuficienţei cardiace cu fracţia de ejecţie conservată. N Engl J Med, 355, 251-259.

Hamdani, N., Paulus, WJ, van Heerebeek, L., et al. (2009). Efecte miocardice distincte ale terapiei cu beta-blocante în insuficienţa cardiacă cu fracţiune de ejecţie a ventriculului stâng normală şi redusă. Eur Heart J, 30, 1863-1872.

Kerzner, R., Gage, BF, Freedland, KE, şi colab. (2003). Predictori ai mortalităţii la pacienţii mai tineri şi mai în vârstă cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie a ventriculului stâng conservată sau redusă. Am Heart J, 146, 286-290.

Dobre, D., van Veldhuisen, DJ, DeJongste, MJ, et al. (2007). Prescrierea betablocantelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată şi fracţiune de ejecţie a ventriculului stâng conservată. Implicaţii clinice şi supravieţuire. Eur J Heart Fail, 9, 280-286.

Shah, R., Wang, Y. şi Foody, JM (2008). Efectul statinelor, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi beta-blocantelor asupra supravieţuirii la pacienţii cu vârsta > sau=65 de ani cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolica ventriculară stângă păstrată. Am J Cardiol, 101, 217-222.

Robinson, P. şi Bristow, MR (2005). Beta-blocante. În AM Feldman (Ed.),. Managementul farmacologic al insuficienţei cardiace cronice. Londra: Editura Blackwell.

Eichhorn EJ şi Bristow, MR (1997). Orientări practice pentru iniţierea blocajului p-adrenergic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am J. Cardiol, 79, 794-798.

Shakar, SF, Abraham, WT, Gilbert, EM şi colab. (1998). Terapie combinată orală pozitivă inotropă şi beta-blocante pentru tratamentul insuficienţei cardiace refractare de clasa IV. J Am Coll Cardiol, 31, 1336-1340.

Fonarow, GC (2009). Rolul carvedilolului cu eliberare controlată în bolile cardiovasculare. Expert Rev Cardiovasc Ther, 7, 483-498.

Balligand, JL (2009). Stimularea receptorilor P3-adrenergici peste blocarea receptorilor p-adrenergici „Stop sau Encore?" J Am Coll Cardiol, 53, 1539-1542. PubMedPMID: 19389565.

McAlister, FA, Wiebe, N., Ezekowitz, JA, et al. (2009). Meta-analiză: doza de beta-blocant, reducerea frecvenţei cardiace şi decesul la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Ann Intern Med, 150, 784-794.

Flannery, G., Gehrig-Mills, R., Billah, B., et al. (2008). Analiza studiilor controlate randomizate privind efectul amplitudinii reducerii frecvenţei cardiace asupra rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică sistolice care primesc beta-blocante. Am J Cardiol, 101, 865-869.

Swedberg, K., Komajda, M., Bohm, M., et al. (2010). Motivaţia şi proiectarea unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al ivabradinei în insuficienţa cardiacă cronică: Tratamentul insuficienţei cardiace sistolice cu I (f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). Eur J Heart Fail, 12, 75-81.

Morley, M., Molony, CM, Weber, TM, şi colab. (2004). Analiza genetică a variaţiei la nivelul genomului în expresia genelor umane. Nature, 430, 743-747.

Taylor, MRG şi Bristow, MR (2004). Farmacogenomica emergentă a receptorilor beta-adrenergici. Congest Heart Fail, 10, 281-288.

Liggett, SB, Mialet-Perez, J., Thaneemit-Chen, S., et al. (2006). Un polimorfism în cadrul unui motiv conservat al receptorului p-adrenergic modifică funcţia cardiacă şi răspunsul betablocant în insuficienţa cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 11288-11293.

Mialet Perez, J., Rathz, DA, Petrashevskaya, NN, et al. (2003). Polimorfismele receptorilor prAdrenergici conferă funcţie diferenţială şi predispoziţie la insuficienţă cardiacă. Nat Med, 9, 1300-1305.

Green, SA, Cole, G., Jacinto, M., et al. (1993). Un polimorfism al receptorului P2-adrenergic uman în al patrulea domeniu transmembranar modifică legarea ligandului şi proprietăţile funcţionale ale receptorului. J Biol Chem, 268, 23116-32121.

Liggett, SB, Wagoner, LE, Craft, LL şi colab. (1998). Polimorfismul receptorului p2-adrenergic Ile164 afectează negativ rezultatul insuficienţei cardiace congestive. J Clin Invest, 102, 1534-1539.

Mici, KM, Forbes, SL, Rahman, FF şi colab. (2000). Un polimorfism de ştergere a patru aminoacizi în cea de-a treia buclă intracelulară a receptorului a2c-adrenergic uman conferă o cuplare afectată la efectori multipli. J Biol Chem, 275, 23059-23064.

Terra, SG, Hamilton, KK, Pauly, DF şi colab. (2005). polimorfismele receptorilor p-adrenergici şi modificările remodelării ventriculare stângi ca răspuns la terapia cu beta-blocante. Pharmacogenet Genomics, 15, 227-234.

de Groote, P., Helbecque, N., Lamblin, N., et al. (2005). Asocierea dintre polimorfismele genelor receptorilor adrenergici P1 şi P2 şi răspunsul la beta-blocare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă stabilă. Pharmacogenet Genomics, 15, 137-142.

Metra M, Covolo L, Pezzali N, et al. (2010). Rolul polimorfismelor genei receptorilor p-adrenergici în efectele pe termen lung ale p-blocadei cu carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Cardiovasc Drugs Ther, 24, 49-60. PubMed PMID: 20352314.

Muthumala, A., Drenos, F., Elliott, PM, et al. (2008). Rolul polimorfismelor receptorilor beta adrenergici în insuficienţa cardiacă: revizuire sistematică şi meta-analiză. Eur J Heart Fail, 10, 3-13.

Kaye, DM, Smirk, B., Williams, C., şi colab. (2003). Genotipul receptorilor beta-adrenergici influenţează răspunsul la carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Pharmacogenetics, 13, 379-382.

White, HL, de Boer, RA, Maqbool, A., et al. (2003). O evaluare a polimorfismului receptorului adrenergic p1 Arg389Gly la persoanele cu insuficienţă cardiacă: un sub-studiu MERIT-HF. Eur J Heart Fail, 5, 463-468.

Hein, L., Altman, JD, & Kobilka, BK (1999). Doi receptori a2-adrenergici diferiţi din punct de vedere funcţional reglează neurotransmisia simpatică. Nature, 402, 181-184.

Brede, M., Wiesmann, F., Jahns, R., şi colab. (2002). Inhibarea prin feedback a eliberării de catecolamine de către două subtipuri diferite de receptori a2-adrenergici previne progresia insuficienţei cardiace. Circulation, 106, 2491-2496.

Sehnert, AJ, Daniels, SE, Elashoff, M., et al. (2008). Lipsa asocierii între genotipurile de receptori adrenergici şi supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cu carvedilol sau metoprolol. J Am Coll Cardiol, 52, 644-651.

Walsh, R., Farmer, R., Kelly, M., et al. (2008). Receptorii adrenergici P1 389 Arg/Arg miocardici umani prezintă o tendinţă pentru legarea agonistului cu afinitate ridicată, activ constitutiv şi sunt inactivaţi selectiv de bucindolol. J Card Fail, 14 (Supliment I), S8.

Nelson, B., Morrison, J., Nelson, P., şi colab. (2007). Agenţii beta-blocante au efecte specifice genotipului codonului 389 Arg/Gly în preparatele izolate pentru inimă umană. J Am Coll Cardiol, 49 (Suppl. 1), 77A.

O'Connor, C., Anand, I., Fiuzat, M., et al. (2008). Efectele aditive ale combinaţiilor genotipului receptorilor adrenergici P1 389 Arg/Gly a2c 322-325 Wt/Del asupra spitalizărilor adjudecate şi decesului în studiul BEST. J Card Fail, 14, S69.

CAPITOLUL 47

Elementele de bază ale defibrilatoarelor-cardiovertice implantabile (Icds), 694

Stimularea antitahicardică, 694

Programarea dispozitivului, 694

Prevenirea primară a morţii subite cardiace, 695

Prevenirea secundară a morţii subite cardiace, 697

Socuri neadecvate de la defibrilatoare cardiace implantabile, 698

Complicaţiile şi consimţământul informat pentru implantable

Dispozitive, 698

Stimularea şi resincronizarea cardiacă, 698

Consideraţii de bază, 698 Dissincronie mecanică, 698 Candidatura pentru cardiac

Terapia de resincronizare, 699 Consideraţii speciale, 701 Sinus coronarian sau ventricular stâng

Plasarea derivaţiei epicardice, 701

Rezumatul cardiac

Terapia de resincronizare, 702

Diagnosticare dispozitiv, 702

Direcţii viitoare, 702

Bruce L. Wilkoff şi Daniel J. Cantillon

Obiectivele terapiei cu dispozitive în insuficienţa cardiacă sunt de a prelungi viaţa prin detectarea şi tratarea aritmiilor, de a aplica strategii de stimulare atunci când este necesar pentru a reduce morbiditatea şi mortalitatea cauzate de boală şi de a oferi informaţii de diagnostic valoroase medicului curant. Primele două obiective sunt pilonii terapiei actuale cu dispozitive; al treilea deţine o promisiune enormă pe măsură ce tehnologia avansează dincolo de raportarea standard a dispozitivelor a evenimentelor de aritmie până la capacitatea de a furniza date hemodinamice suplimentare.

MOARTE CARDIACA SUBITA

Progresia bolii şi complicaţiile clinice asociate reprezintă majoritatea deceselor cauzate de insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, moartea neaşteptată din cauza aritmiei rămâne o cauză importantă şi tratabilă pe tot spectrul insuficienţei cardiace. În studiul de intervenţie randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF),1 incidenţa morţii subite a crescut treptat de la 6,3% în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă de clasa II de la New York Heart Association (NYHA) la 10,5% la pacienţii cu clasa III şi 18,6% la pacienţii cu insuficienţă cardiacă de clasa IV. Cu toate acestea, procentele relative de decese subite demonstrează tendinţa opusă: acestea au fost cele mai mari, la 64%, în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă de clasa II şi au scăzut pe măsură ce clasa funcţională s-a agravat (Figura 47-1). Cel mai frecvent, moartea subită rezultă din tahicardie ventriculară cu degenerare secundară în fibrilaţie ventriculară (vezi capitolul 46). În plus, deşi bradiaritmia reprezintă doar 5% până la 10% din moartea subită în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, această categorie este probabil mai frecvent trecută cu vederea de către clinicienii contemporani, care se concentrează pe tahiaritmii.

bobina ventriculului drept şi bobina venei cave superioare sau între bobina ventriculului drept şi cutie, sau poate include bobine de şoc implantabile separate suplimentare.

Atunci când dispozitivul este testat, fibrilaţia ventriculară este cel mai frecvent indusă în laboratorul de electrofiziologie prin stimularea ventriculară dreaptă, urmată de un şoc de joasă tensiune administrat în timpul repolarizării cardiace cronometrat în timpul undei T, sau este indusă prin aplicarea unui curent continuu de 10 V. Dispozitivului i se oferă apoi

posibilitatea de a detecta fibrilaţia (care este adesea de amplitudine scăzută) şi de a furniza terapia adecvată. Pragul de defibrilare (în general 10 până la 20 J) este apoi documentat şi poate fi modificat prin schimbarea vectorului de şoc sau chiar adăugarea unei alte spirale şocante în sinusul coronar, vena azigotă sau subcutanat. Testarea de rutină a pragului de defibrilare a devenit oarecum controversată, dar este încă practicată de majoritatea electrofiziologilor.

BAZELE DEFIBRILATOARELOR CARDIOVERTERTERDE IMPLANTABILE (ICD)

O baterie, un condensator, conectori de plumb, un cip de computer cu memorie şi un software (cunoscut sub numele de „conserva") sunt de obicei implantate în spaţiul prepectoral; un cablu combinat izolat de stimulare şi defibrilator trece de obicei prin vena subclavie în ventriculul drept. Multe derivaţii implantabile de defibrilator cardiovers (ICD) conţin, de asemenea, o a doua bobină şocantă, care este de obicei localizată în vena cavă superioară sau în atriul drept datorită distanţei de la vârful derivaţiei şi poate fi localizată cu uşurinţă sub fluoroscopie sau radiografie toracică de rutină. Plumbul transmite citirea electrografică locală la locul de contact miocardic înapoi la cutie, unde este procesată informaţia. Dacă este detectată orice tahiaritmie, dispozitivul poate oferi atât terapii de stimulare, cât şi de şoc, concepute pentru a opri aritmia ca răspuns la o gamă largă de parametri programabili. Dacă este indicat un şoc, condensatorul se încarcă la o tensiune prestabilită şi furnizează un curent de şoc electric prin intermediul unui vector prestabilit. Vectorul de şoc este de obicei determinat în momentul implantării, când se verifică pragul de defibrilare. Poate fi configurat între

Stimularea antitahicardică

În plus faţă de şocuri, stimularea antitahicardică poate fi administrată ca răspuns la o aritmie ventriculară detectată. Stimularea în rafală este un tip de stimulare antitahicardică în care dispozitivul eliberează o secvenţă de stimulare ventriculară la o lungime a ciclului puţin mai scurtă decât cea a tahicardiei (adică, o frecvenţă cardiacă mai rapidă) în încercarea de a provoca blocarea fie unidirecţională, fie bidirecţională în circuitul de reintrare şi, astfel, a termina aritmia. Dispozitivul poate oferi, de asemenea, stimularea în rampă, în care durata ciclului stimulat este redusă treptat pentru a permite o gamă mai largă de lungimi de ciclu stimulat pentru a întrerupe bucla de aritmie. Au fost dezvoltaţi mai mulţi algoritmi, pornind din punct de vedere istoric dintr-o perioadă în care studiile electrofiziologice de diagnostic au fost efectuate mai frecvent pentru a induce aritmii ventriculare pentru a testa sensibilitatea la medicamente sau ca criteriu pentru plasarea ICD. Operatorii au folosit în mod obişnuit aceste strategii de stimulare în încercarea de a reduce nevoia de şocare a pacientului în timpul tahicardiilor spontane.

Programarea dispozitivului

ICD-ul contemporan are „zone de tahicardie" programabile, care nu sunt altceva decât intervale de frecvenţă cardiacă prespecificate la care dispozitivul răspunde cu o valoare prespecificată.

Detectarea tahiaritmiilor ventriculare şi terapia ulterioară este segmentată pe zone de frecvenţă, durata tahicardiei şi terapia adecvată pentru caracteristicile tahicardiei într-o anumită zonă. Durata este adesea programată în secunde mai rapid decât o anumită frecvenţă în loc de numărul de bătăi ale inimii într-o anumită zonă de frecvenţă. Parametrii afişaţi în tabel se bazează pe cei care au fost utilizaţi în studiul de evaluare a parametrilor de prevenire primară (PREPARE) pentru pacienţii cu indicaţii de prevenţie primară pentru cardioverter-defibrilator implantabil.

De la Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS, et al. Programarea strategică a parametrilor de detecţie şi terapie în cardioverter-defibrilatoare implantabile reduce şocurile la pacienţii de prevenţie primară: rezultate din studiul PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation). J Am Coll Cardiol 2008;52:541-550.

terapie (Tabelul 47-1). Acest lucru permite clinicianului oportunitatea de a alege terapii de stimulare mai puţin agresive în timpul taharritmiilor mai lente (de obicei, 170 până la 180 de bătăi pe minut), care sunt mai susceptibile de a fi tolerate hemodinamic, şi terapii de stimulare mai agresive plus defibrilaţie rapidă la cea mai mare tensiune disponibilă de şoc pentru fibrilaţie ventriculară rapidă sau fibrilaţie ventriculară rapidă care pune viaţa în pericol. Atunci când este prezentă o derivaţie atrială, dispozitivul poate utiliza citirea electrografică locală pentru a compara frecvenţa atrială cu frecvenţa ventriculară într-un efort de a discrimina aritmiile supraventriculare, pentru a documenta disocierea atrioventriculară şi pentru a ajuta la evitarea şocurilor inadecvate (de exemplu, când frecvenţa atrială este mai mare decât frecvenţa ventriculară, cum este cazul flutterului atrial cu blocul 2:1). Când frecvenţa atrială este egală cu frecvenţa ventriculară sau în cazul în care este prezentă doar o derivaţie de ventricul drept, dispozitivul poate aplica criterii morfologice pentru a compara citirea electrografică QRS cu o citire electrografică QRS

„nativă” stocată atunci când se ştie că pacientul este în ritm sinusal normal. Folosit în acest mod, derivaţia atrială poate ajuta la discriminarea unei aritmii atriale cu conducere 1:1 de o aritmie ventriculară cu conducere retrogradă prin nodul atrioventricular în atrii. După cum se discută mai târziu în acest capitol, metode din ce în ce mai sofisticate sunt în curs de dezvoltare pentru a preveni şocurile inadecvate.

Prevenirea primară a morţii subite cardiace

Indicaţiile ICD contemporane au evoluat din punct de vedere istoric de la ideea că suprimarea profilactică a ectopiei şi aritmiilor ventriculare este insuficientă pentru gestionarea adecvată a tuturor pacienţilor cu risc2. rezultate. Cu toate acestea, în Trialul de suprimare a aritmiei cardiace (CAST),3, flecainida şi encainida antiaritmice de clasă Ic au crescut de fapt mortalitatea în comparaţie cu placebo şi, prin urmare, această ipoteză a fost eliminată. Conform ipotezei supresiei inductibile prin electrofiziologie, inducerea aritmiilor ventriculare prin intermediul tehnicilor de stimulare programată în laboratorul de electrofiziologie şi suprimarea ulterioară cu medicamente antiaritmice ar putea îmbunătăţi rezultatele. Au apărut probleme în sensul că a fost găsită o terapie de suprimare doar pentru aproximativ jumătate dintre pacienţii cu aritmie inductibilă. În plus, testarea electrofiziologică are o capacitate predictivă limitată, în special la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică. Stimularea programată este foarte eficientă în inducerea aritmiilor cu un mecanism de reintrare creat de o zonă focală de cicatrizare, de exemplu, aşa cum este cazul bolii cardiace ischemice, dar este limitată în evaluarea aritmiilor prin alte mecanisme. În studiul multicentric pentru tahicardie nesuştinută (MUSTT), 4 pacienţi cu aritmie inductibilă au avut rezultate îmbunătăţite cu ICD. Acest lucru a condus la studii ulterioare ICD menite să perfecţioneze acest concept şi să creeze ghidurile contemporane.

Ghidurile ACC/AHA/ESC 2008 pentru terapia pe bază de dispozitiv a anomaliilor de ritm cardiac5 pentru ICD de prevenţie primară reflectă lecţiile învăţate din patru studii majore (Tabelul 47-2). În MUSTT, 4 pacienţi cu tahicardie ventriculară inductibilă, fracţie de ejecţie a ventriculului stâng (LVEF) de 40% sau mai mică şi boală coronariană documentată au demonstrat un beneficiu de supravieţuire cu ICD. În Defibrilators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE), 6 pacienţi cu simptome de clasa funcţională III NYHA, cardiomiopatie nonischemică, tahicardie ventriculară nesuştinută (NSVT) şi FEVS de 35% sau mai puţin au demonstrat o reducere a deceselor subite din aritmii cardiace. În acest studiu, un total de 229 de pacienţi au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi terapie medicală standard şi 229 pentru a primi terapie medicală standard plus un ICD cu o singură cameră. După cum se arată în Figura 47-2, decesul de orice cauză nu a fost redus în DEFINIT (raportul de risc, 0,65; interval de încredere 95% [IC], 0,40 la 1,06; P = 0,08), în timp ce a existat o reducere semnificativă (P < 0,006) a deceselor subite din aritmii cardiace (IC 20, 95%; 0,06 până la 0,71). Astfel, la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată neischemică severă care au fost trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) şi p-blocante, implantarea unui ICD a redus semnificativ riscul de moarte subită din aritmie şi a fost asociată cu o reducere nesemnificativă a riscului de deces din orice cauză.

În studiul II de implantare automată a defibrilatorului multicentric (MADIT II), 7 pacienţi cu FEVS de 30% sau mai puţin la 30 de zile după infarctul miocardic au demonstrat o reducere absolută de 5,6% a mortalităţii (raportul de risc, 0,69; IC 95%, 0,51 până la 0,93; P = 0,016 peste îngrijirea de rutină)

aproximativ 2 ani (Figura 47-3). Efectul terapiei cu defibrilator asupra supravieţuirii a fost similar în analizele de subgrup stratificate în funcţie de vârstă, sex, fracţie de ejecţie, clasa NYHA şi intervalul QRS. În studiul „Suden Cardiac Death in Heart Failure Trial" (SCD-HeFT), 8 pacienţi cu cardiomiopatie atât ischemică, cât şi nonischemică, care au primit terapie medicală optimă (inhibitor ECA/blocant al receptorului angiotensinei, p-blocant şi un antagonist al aldosteronului), au avut o FEVS de 35% sau mai mică şi au prezentat o reducere a insuficienţei cardiace de clasa II sau III absolută a NYHA72. mortalitate în comparaţie cu pacienţii similari care au primit, în plus, tratament cu amiodaronă sau placebo timp de aproximativ 4 ani. După cum se arată în Figura 47-4, amiodarona, în comparaţie cu placebo, a fost asociată cu un risc similar de deces (hazard ratio, 1,06; 97,5% CI, 0,86 la 1,30; P = 0,53), în timp ce terapia ICD a fost asociată cu un risc relativ scăzut de deces cu 23% (hazard ratio, 0,72% la IC, 0,72%; 0,96; P = 0,007). Ghidurile de implantare a ICD sunt rezumate în Tabelul 47-2.

Rambursarea plătitorilor de la terţi pentru implantarea ICD este o problemă separată. În 2005, Centrul pentru Servicii Medicare şi Medicaid a stipulat că va rambursa implantarea ICD pentru prevenţia primară la pacienţii care au avut cardiomiopatie nonischemică şi FEVS de 35% sau mai puţin, cu condiţia ca diagnosticul să fie efectuat timp de 3 luni şi să îndeplinească în continuare criteriile de includere în registrul naţional ICD. cu inhibitori ai ECA şi p-blocante. În mod similar, pacienţii cu FEVS de 30% sau mai puţin după infarctul miocardic trebuie să aştepte 40 de zile după infarctul miocardic şi 3 luni după revascularizare.

Deşi ICD-urile sunt eficiente în prevenirea morţii subite, identificarea pacienţilor cu risc este o provocare majoră. Ghidurile actuale ratează fără îndoială marcajul.10 Aproximativ 66% din decesele subite apar în rândul pacienţilor cu boală cardiacă structurală semnificativă; cu toate acestea, dimensiunea mare a populaţiei cu „risc scăzut" încă reprezintă cel mai mare număr absolut de decese subite în Statele Unite anual.11 Deoarece în prezent nu există nicio modalitate de a le identifica, acestea nu sunt considerate candidaţi pentru ICD-uri de prevenţie primară. În mod similar, criteriile actuale de includere nu sunt pozitive şi

Raport de pericol (97,5% Cl) Valoare P

**FIGURA 47-4 Analiza Kaplan-Meier a timpului până la deces, din orice cauză, la pacienţii care primesc terapie convenţională pentru insuficienţă cardiacă, terapie convenţională plus amiodarona sau terapie convenţională plus un defibrilator**

**cardioverter implantabil (ICD) cu o singură derivaţie, programat conservator, numai pentru şoc, în Moartea cardiacă subită în insuficienţa cardiacă (SCD-Heal Trift). CI, interval de încredere. (Modificat din Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficienta cardiaca congestiva. N EnglJ Med 2005;352:225-237.)**

preziceţi în mod adecvat cine va avea un eveniment; mai degrabă, ei identifică doar o populaţie aproximativă care obţine beneficii generale legate de mortalitate. De-a lungul anilor, au fost evaluate multe modalităţi de stratificare a riscului, în plus faţă de cauza cardiomiopatiei, clasificarea NYHA, FEVS şi inductibilitatea aritmiei. Printre modalităţile suplimentare enumerate în Tabelul 47-3 sunt incluse variabilitatea frecvenţei cardiace, electrocardiografia medie a semnalului, sensibilitatea baroreceptorilor şi testarea undei T de microvolţi (MTWA). Dintre acestea, testarea MTWA este modalitatea cea mai studiată şi este singura modalitate, pe lângă testarea electrofiziologică invazivă, pentru a obţine aprobarea de rambursare de la Centrul pentru Studii Medicare şi Medicaid. Unda T alternans – microvolt alterări bătăi la bătaie în amplitudinea, durata sau structura undei T – au fost în mod clar asociate cu aritmii ventriculare şi mortalitate.12-13 Cantillon şi asociaţii14 au demonstrat că testarea MTWA este superioară testării electrofiziologice în ceea ce priveşte prezicerea fie a pacienţilor cu EF ventriculară, fie cu EFV ventriculară mai scăzută5. NSVT sau sincopă inexplicabilă. Acest studiu a demonstrat, de asemenea, că rezultatul MTWA a fost un predictor robust atât la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică, cât şi la cei cu cardiomiopatie nonischemică, dar că rata evenimentelor de 2 ani pentru tahicardie ventriculară susţinută sau deces a fost de aproximativ 10% în rândul pacienţilor cu constatări MTWA negative (aproape de două ori mai mare decât în studiile publicate anterior cu cohorte cu risc mai scăzut). În plus, prezentarea datelor Microvolt T-Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-MI Patients (MASTER) I, în care alternativele T-wave au fost predictive pentru mortalitatea de toate cauzele, dar nu şi pentru necesitatea unor şocuri ICD adecvate pentru tahicardia ventriculară, a condus la unele îndoieli că această modalitate poate fi suficient de independentă pentru a identifica pacienţii. Sunt în curs de desfăşurare mai multe studii pentru a investiga combinarea unora dintre modalităţile asociate anterior pentru stratificarea riscului pentru a rafina şi mai mult indicaţiile actuale pentru prevenirea primară.

Prevenirea secundară a morţii subite cardiace

Implantarea ICD pentru prevenirea secundară implică tratarea aritmiilor ventriculare documentate clinic sau a celor care sunt foarte suspectate ca o cauză a compromisului hemodinamic.

FV, fibrilaţie ventriculară; V02, absorbţia de oxigen prin ventilaţie; TV, tahicardie ventriculară.

**Terapia cu dispozitive în insuficienţa cardiacă**

Supravieţuitorii morţii subite cardiace sau pacienţii cu aritmii ventriculare susţinute şi cardiomiopatie cu disfuncţie ventriculară stângă sunt candidaţi solidi pentru implantarea secundară a ICD, atât în conformitate cu ghidurile din 20085, cât şi cu cerinţele Centrului pentru Servicii Medicare şi Medicaid. predispoziţie subiacentă la aritmii ventriculare, cum ar fi sindromul QT lung, sindromul Brugada sau displazia ventriculară dreaptă aritmogenă (ARVD). Tulburările electrolitice şi efectele medicamentelor sau ale medicamentelor sunt, de asemenea, cauze frecvente ale aritmiilor ventriculare la pacienţii cu inimă normală din punct de vedere structural. Un istoric familial atent trebuie obţinut pentru moarte subită inexplicabilă în rândul rudelor de gradul I, în special a celor care au murit la o vârstă fragedă. Pacienţii cu astfel de tulburări familiale care au evenimente clinice se califică, de asemenea, solid pentru implantarea secundară a ICD (vezi Tabelul 47-2). ICD-urile de prevenţie primară pentru aceşti pacienţi sunt ceva mai complicate, iar o discuţie a acestora depăşeşte scopul acestui capitol.

Implantarea ICD pentru pacienţii cu sincopă inexplicabilă şi disfuncţie ventriculară stângă în absenţa unei aritmii ventriculare documentate este un subiect oarecum mai controversat. Ca întotdeauna în cazul sincopei, istoricul clinic şi profilul factorului de risc pot sugera adesea cu tărie ceea ce s-a întâmplat în absenţa trasărilor obiective ale ritmului (adică, un istoric compatibil cu sincopa vasovagală într-o inimă normală versus un istoric compatibil cu tahicardie ventriculară la un pacient cu boală cardiacă ischemică cunoscută). Date clinice atât de importante nu pot fi aruncate. Decizia de a implanta un ICD la un pacient cu insuficienţă cardiacă simptomatică poate fi mai uşoară atunci când indicaţiile pentru prevenirea primară şi secundară se suprapun pentru sincopa inexplicabilă şi când FEVS este mai mică de 35%, limită utilizată în studiul SCD-HeFT. Pentru sincopa inexplicabilă cu FEVS mai mare de 35%, unii clinicieni explorează forme alternative de stratificare a riscului pentru a ajuta la ghidarea deciziei dacă să implanteze un ICD. Un studiu electrofiziologic poate fi rezonabil pentru pacienţii cu boală ischemică la care FEVS variază între 35% şi 40%, conform studiului MADIT I16, iar testarea alternanţilor cu unde T poate fi rezonabilă pentru amânarea implantării ICD pe baza unui rezultat negativ la un pacient cu FEVS mai mare de 35%.17

O abordare mai conservatoare pentru sincopa inexplicabilă cu doar disfuncţie uşoară a ventriculului stâng ar putea include înregistrarea de telemetrie cardiacă pentru pacienţi internaţi, Holter în ambulatoriu

**698 monitorizare sau monitorizare a evenimentelor (purtabile sau implantabile) pentru o caracterizare mai precisă cu sau fără terapie medicală concomitentă. Alţi experţi sunt în favoarea unei decizii empirice de „cea mai bună judecată" care se bazează pe circumstanţele clinice ale evenimentului de sincopă, severitatea disfuncţiei ventriculare stângi şi dacă pacientul are ischemie CH 47 miocardică demonstrabilă care poate fi inversată prin revascularizare. În plus, nu toate aceste strategii se exclud reciproc. Singura avertizare este că, după cum sa subliniat în secţiunea anterioară, există o anumită discordanţă în ceea ce priveşte momentul în**

**care este rezonabil să implantaţi un ICD şi când o terţă parte va plăti pentru el. Astfel de considerente pragmatice nu sunt complet neglijabile în aceste domenii incerte, în măsura în care implantarea ICD şi îngrijirea de urmărire sunt costisitoare şi au potenţialul de a crea o povară pentru pacientul individual neasigurat sau pentru sistemul mai larg de îngrijire a sănătăţii afectat de costuri în creştere.**

Socuri neadecvate de la defibrilatoare-cardiovertice implantabile

Şocurile inadecvate sunt mai mult decât o pacoste pentru pacienţi şi medici şi pot reduce de fapt beneficiul ICD-urilor. O analiză a bazei de date MADIT II a demonstrat un hazard ratio de 2,29 pentru creşterea mortalităţii de toate cauzele în rândul celor 11,5% dintre pacienţii cu ICD care au suferit mai mult de un şoc inadecvat.18 Aceeaşi analiză a demonstrat că antecedentele de fibrilaţie atrială, consum de tutun, hipertensiune diastolică şi un şoc inadecvat anterior au fost predictive pentru şocuri inadecvate viitoare. Morbiditatea psihiatrică, inclusiv tulburarea de stres posttraumatic, a fost asociată cu multiple şocuri ICD de-a lungul timpului.19 Prin urmare, atingerea controlului aritmiilor supraventriculare este crucială, incluzând adesea procedurile de ablaţie cu cateter. Pe lângă tahicardia ventriculară susţinută, supradetecţia anormală (în care dispozitivul interpretează zgomotul sau unda T ca aritmie) este o cauză frecventă a şocurilor inadecvate. Ajustarea pragurilor de detectare, modificarea zonelor de detectare a ritmului cardiac şi modificarea terapiilor corespunzătoare sunt adesea necesare. În studiul de evaluare a parametrilor de prevenire primară (PREPARE)20, o astfel de programare strategică a redus şocurile adecvate şi inadecvate cu aproximativ 66% în rândul primitorilor primari de ICD. În situaţii extreme, ablaţia nodului atrioventricular sau dezactivarea funcţiei şocante poate deveni necesară pentru a opri şocurile necontenite. Distingerea terapiei adecvate de cea inadecvată poate fi dificilă. Conform cel puţin unei definiţii, 66% dintre ritmurile la pacienţii din studiul PREPARE ar fi provocat o terapie necorespunzătoare, chiar dacă cel puţin 50% dintre şocuri ar fi fost administrate pentru tahicardia ventriculară.

Complicaţiile şi consimţământul informat pentru dispozitivele implantabile

Ratele de complicaţii cumulate ale dispozitivelor în populaţia cu insuficienţă cardiacă21 sunt rezumate în Tabelul 47-4. Pacienţii au dreptul să accepte sau să refuze orice intervenţie medicală şi trebuie să înţeleagă riscurile şi beneficiile a ceea ce li se oferă. Atât ghidurile de practică clinică5, cât şi ghidurile Centrului pentru Medicare şi Serviciile Medicaid9 recomandă prudenţă în oferirea terapiei cu ICD pacienţilor cu speranţă de viaţă mai mică de 1 an, deoarece este puţin probabil ca aceştia să obţină beneficii pentru o rată relativ scăzută a evenimentelor de 1 an, conform curbelor Kaplan-Meier din studiile majore citate anterior; prin urmare, aceştia suportă doar riscul iniţial asociat implantării, fără beneficiul clinic de contrabalansare. Mai mult, unii experţi au criticat comunitatea de electrofiziologie pentru extinderea inadecvată a indicaţiilor ICD dincolo de ceea ce a fost studiat în studiile clinice şi pentru că nu a explicat pe deplin modul în care un ICD este benefic pentru un pacient în parte.22 Socurile defibrilatoare sunt intruzive la un pacient care

CARE-HF, Resincronizare cardiacă în insuficienţa cardiacă; COMPANION, comparaţie între terapie medicală, stimulare şi defibrilare în insuficienţa cardiacă; CRT, terapie de resincronizare cardiacă; MIRACLE, Evaluare clinică randomizată multicentrică InSync.

alege să nu fie resuscitat în cazul unui stop cardiac. Unii pacienţi cred, de asemenea, în mod nepotrivit că prezenţa unui ICD de prevenţie primară îmbunătăţeşte cumva performanţa inimii lor zilnic. Prin urmare, pacienţii trebuie să poată repeta o înţelegere a procedurii pentru a evita o astfel de neînţelegere.

## PACIFICAREA ŞI RESINCRONIZARE CARDIACA

### Consideraţii de bază

Într-o inimă normală cu un complex QRS îngust, depolarizarea ventriculară dreaptă şi stângă este sincronă atunci când un impuls atrial este condus prin nodul atrioventricular, în jos prin fasciculul His şi prin fasciculul drept şi stâng şi subdiviziunile asociate acestora. Dissincronia electrică se referă la o durată QRS anormal de lărgită a suprafeţei care depăşeşte 120 msec în orice derivaţie electrocardiografică a membrelor şi este asociată cu o mortalitate crescută în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă simptomatică. Un bloc de ramură stângă, de exemplu, sugerează activarea electrică întârziată a peretelui lateral stâng, care afectează umplerea diastolică a ventriculului stâng, creşte regurgitarea mitrală şi reduce debitul cardiac. Dissincronia mecanică se referă la dovezi ecocardiografice ale timpului anormal de activare în interiorul sau între ventriculi. Asincronia interventriculară apare atunci când sincronizarea de activare între ventriculul drept şi cel stâng este modificată. Asincronia intraventriculară apare între segmentele din ventriculul stâng, cum ar fi septul şi peretele lateral. Dissincronia atrioventriculară se referă la contracţia atrială care este defazată cu umplerea ventriculară, manifestată printr-un interval PR anormal. Exemplul extrem în acest sens este blocul cardiac complet (asincronia atrioventriculară), în care atriile se contractă adesea împotriva valvelor atrioventriculare închise, producând undele tun caracteristice.

### Dissincronia mecanică

Terapia de resincronizare cardiacă (CRT) urmăreşte restabilirea secvenţei de contracţie biventriculară sincronă prin normalizarea timpului de activare prin stimularea ambilor ventriculi (adică stimularea biventriculară). În declaraţia de consens din 2008 a Societăţii Americane de Ecocardiografie şi a Societăţii pentru Ritmul Inimii23, au fost evaluate criteriile ecocardiografice utilizate pentru a evalua asincronia mecanică, iar unele dintre aceste modalităţi comune sunt rezumate în Tabelul 47-5. Dissincronia interventriculară este în prezent cel mai bine evaluată prin intermediul întârzierii mecanice interventriculare (IVMD), care este definită

ca o diferenţă de 40 msec sau mai mult între contracţia maximă a ventriculului drept şi stâng, măsurată separat de debutul complexului QRS cu imagistica Doppler cu undă pulsată

a vitezelor căilor de ieşire ale ventriculului drept şi stâng. Aceasta este o tehnică simplă care poate fi aplicată cu uşurinţă şi nu necesită echipament avansat. IVMD prelungită a fost asociată cu o creştere a mortalităţii de toate cauzele.24 Dezavantajul major este că IVMD este considerată o constatare nespecifică, în măsura în care respondenţii şi nonrespondenţii CRT au rate similare de IVMD.25

Imagistica Doppler tisulară codificată cu culori este metoda favorită în prezent de evaluare a disincroniei intraventriculare. În această tehnică, întârzierea peretelui longitudinal este evaluată într-o vedere apicală cu trei, patru sau cinci camere la două locuri opuse de la debutul QRS până la contracţia maximă, cu o limită de 65 msec sau mai mult; această metodă necesită echipament Doppler tisular avansat. Asincronia radială intraventriculară poate fi evaluată cu ecocardiografie în modul M în vederea parasternală pe axa scurtă a mijlocului ventriculului stâng pentru a evalua

Întârziere mecanică interventriculară > diferenţă de 40 msec faţă de QRS

(IVMD) debut între vârful RV şi LV

contracţie la imagistica Doppler cu undă pulsată a vitezei căilor de evacuare VD şi VS sau perioada de pre-ejecţie aortică > 160 msec

**Dissincronia intraventriculară***

Imagistica Doppler color tisular (cTDI) > 65 msec întârziere segmentară opusă a peretelui de la debutul QRS până la contracţia maximă, evaluată în vedere apicală cu trei, patru sau cinci camere pentru axa longitudinală

Modul M cu sau fără culoarea ţesutului > 130 msec întârziere de la peretele septal la posterior, în vedere parasternală pentru axa radială, întârzierea de la sept la peretele posterior, în care 130 msec sau mai mult este considerată anormală. Această abordare nu necesită echipamente avansate, dar poate fi confundată de segmente acinetice regionale. Tehnici suplimentare, cum ar fi urmărirea pe bază de pete, în care reflexiile acustice naturale (petele) sunt urmărite într-un grafic timp-viteză pentru a permite evaluarea deformarii de rotaţie (sau torsiune) şi ecocardiografia tridimensională, în care pot fi aplicate calcule de volum, sunt, de asemenea, utile şi par a fi din ce în ce mai răspândite în utilizarea clinică.

Candidatura pentru terapia de resincronizare cardiacă

Mai multe studii cheie care au validat beneficiul CRT sunt enumerate în Tabelul 47-6. În studiul Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)26, 453 de pacienţi cu cardiomiopatie dilatată (diametru final diastolic > 5,5 cm), FEVS de 35% sau mai puţin şi interval QRS de 130 msec sau mai mult au fost desemnaţi aleatoriu pentru a primi CRT sau fără stimulare. Studiul a demonstrat îmbunătăţiri ale măsurilor de calitate a vieţii, testul de mers pe jos de 6 minute şi numărul de spitalizări pentru insuficienţă cardiacă. În studiul

Comparison of Medical Therapy, Resynchronization, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION)27, 1520 de pacienţi cu o FEVS de 35% sau mai mică, interval QRS de 120 msec sau mai mult şi insuficienţă cardiacă de clasă III sau IV NYHA au fost alocaţi aleatoriu pentru a primi CRT-D singur), capacitatea de a primi CRT-D, sau fără CRT-D. Pacienţii care au primit CRT sau CRT-D au demonstrat reduceri relative de 34% (hazard ratio, 0,81; P = 0,014) şi, respectiv, 40% (hazard ratio, 0,80; P = 0,01), în mortalitatea compozită de toate cauzele şi spitalizarea pentru insuficienţă cardiacă, în contrast cu cei care nu au primit stimulare (Figura A47-5, A47). Doar cei cu CRT-D au demonstrat doar o scădere a mortalităţii de toate cauzele (vezi Figura 47-5, B).

În studiul Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF),28 819 de pacienţi cu FEVS de 35% sau mai mică, interval QRS fie de 150 msec sau mai lung, fie de 120 până la 150 msec cu asincronie mecanică şi insuficienţă cardiacă de clasă III sau IV NYHA au fost repartizaţi aleatoriu pentru stimularea CRT sau fără stimulare; astfel, acest studiu nu a inclus terapia cu defibrilator. CRT a dus la o reducere semnificativă a riscului absolut cu 16% (raţia de risc, 0,63; IC 95%, 0,51 la 0,77; P < 0,001) a morbidităţii şi mortalităţii pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 29,4 luni (Figura 47-6, A), precum şi o reducere semnificativă a riscului de 10,6% ha; 0,48 până la 0,85; P < 0,001) de deces din orice cauză (vezi Figura 47-6, B) Astfel, atât punctul final primar al timpului până la deces sau spitalizare neplanificată, cât şi obiectivul secundar al mortalităţii de toate cauzele au fost reduse la beneficiarii CRT. Beneficiile CRT au fost similare la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi la pacienţii fără boală cardiacă ischemică şi au fost în plus faţă de beneficiile terapiei farmacologice. În plus, CRT a redus întârzierea mecanică interventriculară, indicele de volum final-sistolic al ventriculului stâng şi zona jetului de regurgitare mitrală şi a crescut fracţia de ejecţie a ventriculului stâng.

Pe baza acestor rezultate, candidaţii actuali pentru CRT includ pe cei cu FEVS de 35% sau mai mică, cu o durată QRS de 120 msec sau mai mult la electrocardiograma de suprafaţă şi insuficienţă cardiacă de clasă funcţională III sau IV NYHA, în ciuda terapiei medicale optime cu p-blocante, inhibitori ECA sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină, antagonişti aldosteronului şi diopsitori. Deoarece durata QRS este măsurată de la debutul undei Q până la terminarea undei S, unde este cea mai lungă în derivaţiile membrelor electrocardiografului, este necesară măsurarea precisă a duratei QRS; măsurarea automată a computerului poate să nu includă deviaţia terminalului şi astfel poate subestima valoarea adevărată. Când un pacient este evaluat pentru CRT, este important să se ia în considerare concomitent candidatura ICD; majoritatea covârşitoare a candidaţilor îndeplineşte criteriile pentru ambele, iar aceste funcţii pot fi cuplate într-un singur dispozitiv implantat (adică, un sistem CRT-D, care include un defibrilator). Acestea fiind spuse, este important să recunoaştem că CRT poate fi oferit fără defibrilator pentru pacienţii care nu doresc şocuri şi pot fi oferite totuşi ca o terapie paliativă excelentă pentru insuficienţa cardiacă de clasa IV, de exemplu.

In timp ce studiile originale cu CRT au inclus pacienti cu insuficienta cardiaca moderata pana la avansata, cercetatorii au inceput mai recent sa examineze rolul CRT pentru pacientii

cu insuficienta cardiaca mai putin avansata. În studiul Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE), cercetătorii au evaluat efectele CRT la 610 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă de clasa funcţională I şi II NYHA care au avut simptome anterioare de insuficienţă cardiacă.29 Acestea

**FIGURA 47-6 Analiza Kaplan-Meier a timpului până la moarte din orice cauză sau o spitalizare neplanificată pentru un eveniment cardiovascular major (A) şi deces din orice cauză (B) la pacienţii care primesc terapie farmacologică standard şi terapie de resincronizare cardiacă (CRT) în studiul Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF). (Modificat din Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Efectul resincronizării cardiace asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă. N EnglJ Med 2005;352:1539-1549.)**

pacienţii, care au avut, de asemenea, un interval QRS de 120 msec sau mai mult şi o FEVS de 40%, au primit un dispozitiv CRT şi au fost repartizaţi aleatoriu (într-un raport de 2:1) pentru a primi CRT activ (CRT-ON) sau la starea de control (CRT-OFF) timp de 12 luni. Obiectivul principal al studiului a fost un scor compus (mai bun, mai rău sau acelaşi); 16% dintre subiecţi au prezentat o agravare în CRT-ON, în comparaţie cu 21% în condiţia CRT-OFF (P = .10). Cu toate acestea, pacienţii aflaţi în starea CRT-ON au experimentat o îmbunătăţire mai mare a indicelui de volum end-sistolic al ventriculului stâng şi a altor măsuri de remodelare a ventriculului stâng. Deşi analizele de urmărire REVERSE la 12 şi 18 luni nu au demonstrat îmbunătăţiri ale stării funcţionale a pacienţilor, analiza REVERSE planificată prospectiv pe 24 de luni a arătat că pacienţii aflaţi în starea CRT-ON au avut o agravare clinică mai mică, cu o reducere a riscului relativ de 62% în timp până la prima spitalizare sau deces, în comparaţie cu cei care nu au primit terapie. 30 Studiul multicentric de implantare a defibrilatorului automat cu terapie de resincronizare cardiacă (trial MADIT-CRT) a fost un studiu clinic multicentric, dublu orb, randomizat, conceput pentru a aborda beneficiul potenţial de supravieţuire şi morbiditate al CRT la pacienţii cu insuficienţă cardiacă de clasa I şi II NYHA. Obiectivul principal al studiului a fost reducerea riscului de deces şi a evenimentelor de insuficienţă cardiacă non-fatale.31 CRT profilactic combinat cu un ICD a fost comparat cu 1CD numai la 1820 de pacienţi cu FE < 30%, QRS > 130 msec şi fie ischemic (pacienţi clasa 1) fie oricare (pacienţi de clasa II). În perioada de urmărire medie

de 2,4 ani, obiectivul principal de deces din orice cauză sau eveniment de insuficienţă cardiacă nefatal a avut loc la 17,2% din grupul CRT-1CD faţă de 25,2% din grupul numai cu ICD, cu o reducere a riscului relativ de 34% (FIR 0,66, 95% interval de încredere, p=0,8042, p=0,8042) (Fig. 47-7). Acest beneficiu semnificativ a fost determinat de o reducere cu 41% a evenimentelor de insuficienţă cardiacă (139% faţă de 22,8%, HR 0,59, interval de încredere 95% 0,47 până la 0,74, p < 0,001). În ceea ce priveşte subgrupurile prespecificate, atât grupurile ischemice, cât şi cele non-ischemice au prezentat beneficii cu CRT; cu toate acestea, un beneficiu mai mare a fost observat pentru femei faţă de bărbaţi şi la pacienţii cu QRS >150 msec. Un alt factor care a prezis răspunsul CRT în acest studiu a fost morfologia QRS, deoarece pacienţii care au beneficiat cel mai mult au avut bloc de ramură stângă (BBB).31a Împreună, REVERSE şi MADIT-CRT susţin extinderea indicaţiei CRT la populaţia de pacienţi din clasa I şi II NYHA.

Consideraţii speciale

Consideraţiile speciale în CRT includ prezenţa unui bloc de ramură dreptă pe electrocardiograma de suprafaţă, prezenţa asincroniei mecanice cu complex QRS îngust şi absenţa disincroniei mecanice cu un complex QRS larg. Un model de ramură dreaptă sugerează activarea precoce a ventriculului stâng şi, prin urmare, ar trebui să excludă orice beneficiu din stimularea ventriculului stâng posterolateral cu o derivaţie de sinus coronarian. Cu toate acestea, mulţi dintre respondenţii CRT din studiile menţionate anterior au avut într-adevăr un bloc de ramură a fasciculului drept. În ceea ce priveşte disincronia mecanică şi un complex QRS îngust, studiul Resynchronization Therapy in Normal QRS (RETHINQ)32 a fost o evaluare a 172 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA, FEVS de 35% sau mai mică, interval QRS de 130 msec sau mai puţin şi imagistică mecanică Doppler demonstrată prin imagistică. Aceşti pacienţi au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi CRT sau fără stimulare; la 6 luni, nu a existat o reducere a obiectivului primar al consumului de oxigen miocardic de vârf, evaluat prin testul de stres metabolic. Cu toate acestea, a existat o sugestie de beneficiu în rândul subgrupului de pacienţi cu durata QRS între 120 şi 130 msec. Majoritatea experţilor nu ar refuza CRT unui pacient cu un complex QRS larg care altfel îndeplineşte criteriile actuale fără asincronie mecanică demonstrabilă prin ecocardiografie, în măsura în care acesta nu a fost un criteriu de includere nici în studiul COMPANION, nici în studiul MIRACLE.

Plasarea sinusului coronarian sau a derivaţiei epicardice ventriculare stângi

Dispozitivele CRT sunt plasate prin intermediul aceleiaşi tehnici fundamentale de implantare a dispozitivului descrisă anterior, cu adăugarea unui al treilea cablu destinat circulaţiei venoase coronare. Sinusul coronar este canulat, de obicei cu o teacă care permite vizualizarea venografică a ramurilor potenţiale ale venei cardiace ţintă în care este ghidată derivaţia. Ramura venoasă cu o distribuţie posterolaterală care mimează artera circumflexă posterolaterală este de obicei selectată deoarece candidatul clasic CRT are întârziere de activare în peretele posterolateral stâng. Ramurile anterioare şi inferioare sunt de obicei evitate. Sinusul coronar poate fi greu de canulat în cazul unei vene atretice sau, mai frecvent, a valvelor situate peste ostium. Derivaţiile epicardice pot fi plasate cu o abordare

limitată de toracotomie atunci când operatorul nu poate accesa sinusul coronar sau nu poate găsi o ramură adecvată. Odată localizat un loc anatomic adecvat, se efectuează stimularea pentru a evalua pragurile şi pentru a exclude stimularea diafragmatică, care poate apărea de obicei prin stimularea accidentală fie a nervului frenic, fie a muşchiului diafragmatic însuşi. Sunt de dorit praguri de stimulare scăzute, pentru a maximiza durata de viaţă a bateriei dispozitivului şi pentru a minimiza numărul de proceduri invazive necesare pentru schimbarea generatorului, iar absenţa captării diafragmei este esenţială pentru confortul pacientului. Amplasarea derivaţiei este confirmată printr-o radiografie toracică post-procedură (Figura 47-8).

Rezumatul terapiei de resincronizare cardiacă

CRT este o terapie eficientă cu beneficii legate de morbiditate şi mortalitate pentru pacienţii care îndeplinesc criteriile de includere. Cu toate acestea, unii pacienţi nu răspund, iar un număr mic, de fapt, se agravează în mod paradoxal. Relaţia dintre plasarea plumbului şi activarea electrico-mecanică nu a fost pe deplin explorată. Proprietăţile miocardice locale la locul de stimulare (cum ar fi infiltrarea sau cicatricea) pot influenţa, de asemenea, rezultatele, iar variaţiile în anatomia venoasă cardiacă prezintă întotdeauna o provocare semnificativă şi o barieră pentru CRT transvenoasă. Prin urmare, mecanismul precis al beneficiului şi chiar mecanismele patologice de bază pentru CRT rămân incomplet înţelese. Rămân multe de învăţat şi trebuie făcute perfecţionări tehnologice, dar CRT va rămâne un standard de îngrijire.

DIAGNOSTICĂ DISPOZITIVE

Timp de zeci de ani, dispozitivele au furnizat medicilor de management informaţii de diagnostic privind aritmiile cardiace în insuficienţa cardiacă. Astfel de date pot fi folosite pentru a ghida deciziile cu privire la terapia antiaritmică, pot sugera dezvoltarea ischemiei miocardice sau a dezechilibrelor electrolitice (printr-o creştere recentă a ectopiei ventriculare, de exemplu) şi pot fi utilizate pentru a diagnostica aritmiile atriale oculte, cum ar fi fibrilaţia atrială, care pot indica necesitatea prevenţiei anticoagulantei. În plus, diagnosticarea stimulatorului cardiac şi a ICD oferă date despre ritmul subiacent, dependenţa de stimulator cardiac şi funcţia intrinsecă a nodurilor sinusurilor şi atrioventriculare. De fapt, poate fi efectuat un studiu electrofiziologic neinvaziv în care derivaţiile atriale şi ventriculare sunt utilizate pentru a evalua inductibilitatea pentru aritmii ventriculare - o caracteristică care nu este utilizată în mod obişnuit.

Tehnologia de monitorizare a dispozitivelor a crescut, de asemenea, enorm. Iniţial, pacienţii trebuiau să vină personal la clinică pentru diagnosticarea şi reprogramarea dispozitivului. Interogarea de la distanţă a permis pacienţilor să transmită informaţii de diagnosticare a dispozitivului prin telefon. Cel mai nou orizont este interogarea la distanţă fără fir. În studiul PreFER Managed Ventricular Pacing (PREFER), 33 897 de pacienţi au fost repartizaţi aleatoriu pentru a fi supuşi unei noi monitorizări a dispozitivelor fără fir sau monitorizării clasice a telefonului cu bandă de ritm; evenimentele au fost verificate prin interogatoriu personal la clinică în ambele grupuri. La aproximativ

1 an, rata de detectare a evenimentelor importante din punct de vedere clinic (cum ar fi aritmiile atriale sau ventriculare) a fost semnificativ mai mare cu dispozitivele wireless şi un procent surprinzător de mare de evenimente a fost, de fapt, ratat în dispozitivul cu bandă de ritm.

Pe lângă aritmii, sunt importante datele hemodinamice raportate de dispozitiv la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Poate că cea mai bine studiată modalitate este cea care înregistrează şi raportează impedanţa intratoracică ca indice al edemului pulmonar şi poate oferi indicii suplimentare că pacientul poate necesita iminent spitalizare. Cea mai nouă tehnologie de investigaţie implică detectarea optică de la dispozitiv care poate măsura pulsoximetria şi extrapola tensiunea arterială. Acesta ar putea fi folosit ca indice pentru a evalua stabilitatea hemodinamică a unui ritm dat şi, se speră, pentru a preveni şocurile inadecvate. Într-o zonă de tahicardie „intermediară" (de exemplu, 150 până la 170 de bătăi pe minut), dispozitivul ar putea încorpora o astfel de măsurare în algoritmul său pentru a determina dacă să iniţieze terapia. Ritmurile atriale, cum ar fi tahicardia sinusală, fibrilaţia atrială sau alte tahicardii supraventriculare care sunt tolerate hemodinamic, ar trebui să menţină înregistrări favorabile ale tensiunii arteriale şi ale pulsoximetriei şi nu ar fi administrat un şoc. Aritmiile ventriculare „lente" intolerabile hemodinamic ar declanşa, dimpotrivă, terapia.

Înregistratoarele implantabile în buclă sunt încă o modalitate prin care pot fi obţinute date importante despre insuficienţa cardiacă. Un dispozitiv mult mai mic, cu capacitate de telemetrie, este implantat prepectoral şi poate înregistra activitatea aritmiei care se extinde pe o perioadă de câteva luni – mult peste ceea ce poate înregistra un monitor de evenimente. Înregistrările viitoare de bucle implantabile vor raporta probabil şi date hemodinamice.

## DIRECŢII VITORIALE

Tehnologia dispozitivelor pentru insuficienţa cardiacă a cunoscut o creştere extraordinară şi atinge din ce în ce mai mult obiectivele generale prezentate în introducerea acestui capitol. Cercetările actuale şi viitoare sunt direcţionate către o mai bună identificare a pacienţilor cu risc pentru

moartea subită cardiacă şi identificarea atât a mecanismelor de bază, cât şi a aplicării resincronizării cardiace. Generaţiile ulterioare de dispozitive vor urmări să ofere date hemodinamice din ce în ce mai sofisticate, monitorizare şi modalităţi pentru a minimiza şocurile necorespunzătoare. Dezvoltarea viitoare în nanotehnologie, terapia cu celule stem şi biopacemaker-uri va remodela, probabil, acest domeniu.

## REFERINŢE

Hjalmarson, A., Goldstein, S., Fagerberg, B., et al. (2000). Efectele metoprololului cu eliberare controlată asupra mortalităţii totale, a spitalizărilor şi a bunăstării la pacienţii cu

insuficienţă cardiacă: Studiul de intervenţie randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF). JAMA, 283, 1295-1302.

Wilkoff, BL (2005). Terapia electrică pentru insuficienţa cardiacă: indicaţii şi alegeri în evoluţie. Texas Heart J, 32, 212-214.

Epstein, AE, Hallstrom, AP, Rogers, WJ şi colab. (1993). Mortalitatea după suprimarea aritmiei ventriculare de către encainidă, flecainidă şi moricizină după infarct miocardic. Procesul de suprimare a aritmiei cardiace (CAST). JAMA, 270, 2451-2455.

Lee, HK, Hafley, G., Fisher, JD, et al. (2002). Efectul defibrilatoarelor implantabile asupra evenimentelor aritmice şi a mortalităţii în cadrul studiului multicentric pentru tahicardie nesusţinută (MUSTT). Circulation, 106, 233-238.

Epstein, AE, DiMarco, JP, Ellenbogen, KA, et al. (2008). Ghidurile ACC/AHA/ESC 2008 pentru terapia bazată pe dispozitive a anomaliilor de ritm cardiac: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarhythm Association): dezvoltat în colaborare cu American Heart Association: Chirurgie şi Societatea Chirurgilor Toracici. Circulaţie, 117, e350-e408.

Kadish, A., Dyer, A., Daubert, JP, şi colab. (2004). Implantarea profilactică a defibrilatorului la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă neischemică. N Engl J Med, 350, 2151-2158.

Moss, AJ, Zareba, W., Hall, WJ, et al. (2002). Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienţii cu infarct miocardic şi fracţie de ejecţie redusă. N Engl J Med, 346, 877-883.

Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB şi colab. (2005). Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficienta cardiaca congestiva (SCD-HeFT). N Engl J Med, 352, 225-237.

Centre pentru servicii Medicare şi Medicaid. Baza de date privind acoperirea Medicare. Implementare pentru defibrilatoare implantabile (CAG-00157R3) (rezumat online al acoperirii): http://cms.hhs.gov/mcd/viewimplementation.asp?id=148. Accesat 26 februarie 2010.

Al-Khatib, SM, Sanders, DG, Bigger, JT, et al. (2007). Prevenirea morţii cardiace subite de mâine astăzi: partea I: date actuale privind stratificarea riscului pentru moartea subită cardiacă. Am Heart J, 153, 941-950.

Podrid, PJ şi Myerburg, RJ (2005). Epidemiologia şi stratificarea riscului de moarte subită cardiacă. Clin Cardiol, 28(11 Suppl. 1), I3-I11.

Gehi, AK, Stein, RH, Metz, LD şi colab. (2005). Alternanţi de unde T de microvolt pentru stratificarea riscului evenimentelor tahiaritmice ventriculare: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol, 46, 75-82.

Bloomfield, DM, Bigger, JT, Steinman, RC şi colab. (2006). Unda T de microvolţi alternanţi şi riscul de deces sau aritmii ventriculare susţinute la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 47, 456-463.

Cantillon, DJ, Stein, KM, Markowitz, SM şi colab. (2007). Valoarea predictivă a alternanţilor undei T de microvolţi la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 50, 166-173.

Chow, T., Kereiakes, DJ, Onufer, J., et al. (7 noiembrie 2007). Rezultate primare de la Testarea Microvolt T-Wave Alternans pentru stratificarea riscului pacienţilor post-IM (MASTER I). Orlando, FL: Prezentat la sesiunile ştiinţifice din 2007 ale Asociaţiei Americane a Inimii.

Moss, AJ, Hall, WJ, Cannom, DS şi colab. (1996). Supravieţuire îmbunătăţită cu un defibrilator implantat la pacienţii cu boală coronariană cu risc crescut de aritmie ventriculară. Investigatori ai studiului de implantare a defibrilatorului automat multicentric. N Engl J Med, 335, 1933-1940.

Bloomfield, DM, Steinman, RC, Namerow, PB şi colab. (2004). Alternanţii cu undă T de microvolt face distincţie între pacienţii probabil şi pacienţii care nu ar beneficia de terapia cu defibrilator cardiac implantat: o soluţie la enigma Multicenter Automatic Defibrilator Implantation Trial (MADIT) II. Tiraj, 110, 1885-1889.

Daubert, JP, Zareba, W., Cannom, DS, et al. (2008). Şocuri neadecvate cu defibrilator-cardiovertor implantabile în MADIT II: frecvenţă, mecanisme, predictori şi impact asupra supravieţuirii. J Am Coll Cardiol, 51, 1357-1365.

Friedmann, E., Thomas, SA, Inguito, P., et al. (2006). Calitatea vieţii şi starea psihologică a pacienţilor cu defibrilatoare cardioverter implantabile. J Interv Card Electrophysiol, 17, 65-72.

Wilkoff, BL, Williamson, BD, Stern, RS, et al. (2008). Programarea strategică a parametrilor de detecţie şi terapie în cardioverter-defibrilatoare implantabile reduce şocurile la pacienţii de prevenţie primară: rezultate din studiul PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation). J Am Coll Cardiol, 52, 541-550.

Burkhart, JD şi Wilkoff, BL (2007). Electrofiziologie intervenţională şi terapie de resincronizare cardiacă: furnizarea de terapii electrice pentru insuficienţa cardiacă. Circulation, 115, 2208-2220.

Josephson, ME (2007). Electrofiziologia la răscruce. Ritmul inimii, 4, 658-661.

Gorcsan, J., 3rd, Abraham, T., Agler, DA, et al. (2008). Ecocardiografie pentru terapia de resincronizare cardiacă: recomandări pentru performanţă şi raportare - un raport de la Societatea Americană de Ecocardiografie a grupului de scriere a disincronizării aprobat de Heart Rhythm Society. J Am Soc Echocardiogr, 21, 191-213.

Richardson, M., Freemantle, N., Calvert, MJ, şi colab. (2007). Predictorii şi răspunsul la tratament cu terapia de resincronizare cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă caracterizată prin disincronie: o analiză predefinită din studiul CARE-HF. Eur Heart J, 28, 1827-1834.

Bax, JJ, Abraham, T., Barold, SS, et al. (2005). Terapia de resincronizare cardiacă: partea 1 - probleme înainte de implantarea dispozitivului. J Am Coll Cardiol, 46, 2153-2167.

Sutton, MG, Plappert, T., Hilpisch, KE, et al. (2006). Remodelarea structurală a ventriculului stâng invers susţinut cu resincronizare cardiacă la un an este o funcţie a etiologiei: dovezi ecocardiografice Doppler cantitative din Evaluarea clinică randomizată Multicenter InSync (MIRACLE). Circulation, 113, 266-272.

Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J., şi colab. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficienţa cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 350, 2140-2150.

Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E., şi colab. (2005). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 352, 1539.

Linde, C., Abraham, WT, Gold, MR, şi colab. (2008). Studiu randomizat de resincronizare cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşor simptomatică şi la pacienţii asimptomatici cu disfuncţie ventriculară stângă şi simptome anterioare de insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 52, 1834-1843.

O'Riordan, M. REVERSE la 24 de luni: CRT modifică progresia bolii şi îmbunătăţeşte rezultatele clinice (articol online): http://www.theheart.org/article/955203.do. Accesat 27 februarie 2010.

Moss, AJ, Hall, WJ, Cannom, DS şi colab. (2009). Terapia de resincronizare cardiacă pentru prevenirea evenimentelor de insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 361, 1329-1338.

31a. MADIT-CRT: Sponscer's Executive Summary, 18 martie 2010 FDA Panel Meeting, accesat prin intermediul internetului mondial la 28 martie 2010 la http://www.fda.itov/doenload s/advisory Committees/CommittieesMeetintNaterials/MedicalDevices/M AdvisoryCommittee/CireulatorySystemDevicesPanel/UCM2041607.pdf.

Beshai, JF, Grimm, RA, Nagueh, SF şi colab. (2007). Terapia de resincronizare cardiacă în insuficienţa cardiacă cu complexe QRS înguste. N Engl J Med, 357, 2461-2471.

Wilkoff, BL (Pacemaker remote follow-up evaluation and review: results of the PREFER trial. Late-breaking clinical trials session. Prezentat la Heart Rhythm Society 2008 Scientific Session. 15 mai 2008.

CAPITOLUL 48

# Tratamentul insuficienţei cardiace cu o fracţie de ejecţie conservată Anita Deswal

Mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă au o fracţie de ejecţie normală sau aproape normală; această afecţiune este denumită în mod variabil insuficienţă cardiacă diastolică sau insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie conservată (HFPEF). Studiile epidemiologice şi registrele de pacienţi au raportat o prevalenţă a HFPEF variind de la 40% la 71% (medie, ~50%) a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. stările comorbide precum hipertensiunea arterială, diabetul, obezitatea şi boala coronariană cresc în rândul persoanelor în vârstă.7-10 Ratele mortalităţii şi morbidităţii au variat în asociere cu HFPEF şi disfuncţia diastolică constând în anomalii de relaxare a VS şi creşterea rigidităţii VS a fost mult timp considerată a fi principalul proces fiziopatologic al procesului de eşec al inimii.13. insuficienţa cardiacă a fost folosită pentru a descrie această afecţiune. Deşi studiile mecaniciste au demonstrat că anomaliile funcţiei diastolice sunt invariabil prezente în HFPEF, există o oarecare dezacord cu privire la contribuţia relativă a disfuncţiei diastolice la insuficienţa cardiacă clinică la persoanele în vârstă, deoarece disfuncţia diastolică este foarte răspândită în această populaţie chiar şi în absenţa insuficienţei cardiace clinice. Cu toate acestea, este probabil ca aceşti pacienţi să experimenteze frecvent decompensare clinică atunci când precipitanţii menţionaţi mai sus apar în prezenţa substratului de bază al disfuncţiei diastolice. Insuficienţa cardiacă decompensată ar fi puţin probabil să apară atunci când aceleaşi factori precipitanţi apar la pacienţii fără disfuncţie diastolică subiacentă.

S-au sugerat, de asemenea, alţi factori decât disfuncţia diastolică să contribuie la dezvoltarea HFPEF; acestea includ creşterea rigidităţii vasculare şi sistolice ale VS, supraîncărcare de volum secundară bolii renale cu manipulare renală anormală a sodiului, disfuncţie atrială, activare neuroumorală (în special a sistemului renină-angiotensină-aldosteron [RAAS]), rezerve reduse de vasodilatator şi incompetenţă cronotropă în timpul efortului16-19. cu creşterea tensiunii arteriale sistolice. Acest lucru contribuie probabil la prevalenţa mult mai mare a HFPEF la persoanele în vârstă. În plus, condiţiile comorbide descrise anterior sunt mai frecvente în rândul pacienţilor vârstnici, contribuind în continuare la creşterea prevalenţei acestei afecţiuni odată cu creşterea în vârstă.

Următoarele secţiuni din acest capitol oferă o privire de ansamblu asupra modalităţilor terapeutice care pot fi eficiente la pacienţii cu HFPEF, fie în ceea ce priveşte beneficiul simptomatic, fie mecanismele de ţintire fiziopatologice. Abordarea clinică a managementului HFPEF este apoi rezumată pe baza dovezilor actuale şi a opiniei consensuale.

Deşi diureticele pot să nu modifice procesele fiziopatologice responsabile de HFPEF, ele reduc presiunile de umplere ventriculară şi, prin urmare, sunt foarte utile în ameliorarea simptomelor la pacienţii cu congestie vasculară pulmonară şi edem periferic (vezi capitolul 44). Unii pacienţi cu profilul clasic de „insuficienţă cardiacă diastolică" cu hipertrofie stângă semnificativă şi volume mici ale VS pot prezenta o scădere a debitului cardiac cu diureză rapidă, ceea ce duce la hipotensiune arterială şi azotemie prerenală. Acest lucru este cauzat de o curbă presiune-volum diastolică VS care este atât de abruptă încât o mică modificare a volumului diastolic determină o modificare mare a presiunii şi a debitului cardiac.15 Diureticele pot beneficia şi pacienţii prin alte mecanisme potenţiale patogenice. În primul rând, se ştie că ventriculul drept formează presiunea externă pentru aproximativ o treime din suprafaţa ventriculului stâng.12-20 Prin urmare, creşterea presiunii diastolice din partea dreaptă poate constrânge umplerea ventriculului stâng. La unii pacienţi, reducerea presiunii diastolice pe partea dreaptă de către diuretice poate descărca septul interventricular, îmbunătăţind distensibilitatea VS21 şi, prin urmare, poate ajuta la reducerea presiunii venoase pulmonare, menţinând în acelaşi timp umplerea VS şi debitul cardiac. Maurer şi colegii18 au demonstrat că într-un subgrup de pacienţi cu HFPEF hipertensiv, relaţia presiune-volum diastolică VS poate fi deplasată spre dreapta cu volume oarecum crescute ale insuficienţei cardiace diastolice (spre deosebire de paradigma clasică a insuficienţei cardiace diastolice cu deplasări spre stânga şi în sus în relaţia presiune final-diastolic-volum mic şi volumul VS). Aceasta poate fi rezultatul unei stări de supraîncărcare a volumului exacerbată de factori extracardiaci, cum ar fi disfuncţia renală cu manipulare renală anormală a sodiului, obezitatea şi anemie. Această situaţie ar putea reprezenta şi un grup de pacienţi care ar răspunde mai favorabil la terapia diuretică. În sfârşit, diureticele cu doze mici, în special diureticele tiazidice, sunt utile în tratamentul hipertensiunii arteriale, care joacă un rol fiziopatologic cheie în HFPEF.22,23 Unii pacienţi cu supraîncărcare de volum care este refractară la dozele crescânde de diuretice pot fi candidaţi pentru ultrafiltrare (Capitolul 44).

În plus, terapia cu nitraţi poate oferi, de asemenea, beneficii simptomatice la pacienţii cu HFPEF cu congestie vasculară pulmonară. Nitraţii sunt în primul rând venodilatatori cu o anumită acţiune vasodilatatoare arterială. Acestea pot beneficia de pacienţii cu HFPEF prin reducerea preîncărcării, ceea ce duce la reduceri ale presiunilor de umplere ventriculară şi ale congestiei pulmonare. În insuficienţa cardiacă acută decompensată, acestea pot fi utilizate intravenos şi pot îmbunătăţi simptomele prin reducerea presiunii de umplere, precum şi prin controlul hipertensiunii arteriale sistemice. Teoretic, prin eliberarea oxidului de azot, nitraţii pot îmbunătăţi distensibilitatea diastolică a ventriculului24,25. Ca şi în cazul diureticelor, este necesară prudenţă atunci când nitraţii sunt utilizaţi la pacienţii fără hipertensiune arterială sau cu disfuncţie diastolică severă; acestea trebuie monitorizate pentru o reducere semnificativă a debitului cardiac şi a tensiunii arteriale ca urmare a reducerii preîncărcării.

Tratamentul hipertensiunii arteriale (vezi capitolul 28)

Dintre diferiţii factori de risc implicaţi în dezvoltarea HFPEF, hipertensiunea arterială şi hipertrofia VS ulterioară sunt cei mai răspândiţi şi cel mai puternic asociat cu această afecţiune. Contribuţia semnificativă a cardiopatiei hipertensive la dezvoltarea disfuncţiei diastolice şi a HFPEF (revizuită de Hoit şi Walsh26) implică faptul că tratarea hipertensiunii ar trebui să fie benefică nu numai pentru tratamentul HFPEF, ci şi pentru prevenirea acesteia (vezi capitolul 41). De exemplu, postîncărcarea crescută impusă de hipertensiunea arterială semnificativă reduce relaxarea VS şi ratele de umplere27. Rigidizarea aortei şi a ventriculului stâng, aşa cum se întâmplă la pacienţii vârstnici cu HFPEF, creşte etanşeitatea cuplării presiunii arteriale sistolice şi atriale stângi, cu creşteri ale presiunii arteriale sistolice, ducând la creşterea presiunii atriale stângi, controlul hipertensiunii sistolice a atriului stâng. ventriculului stâng să ejecteze la un volum final-sistolic mai mic, permiţând astfel ventriculului să funcţioneze cu un volum diastolic mai mic şi presiune atrială stângă redusă. Scăderea presiunii sistolice permite ventriculului stâng să se relaxeze mai rapid, ceea ce îmbunătăţeşte umplerea precoce.29

În plus, inimile hipertrofiate concentric demonstrează rigiditate pasivă crescută şi relaxare afectată independent de sarcinile hemodinamice şi au rezervă vasculară coronariană limitată, ceea ce poate contribui la ischemia miocardică chiar şi în absenţa bolii coronariene epicardice. Controlul adecvat al hipertensiunii ar trebui să beneficieze pacienţii cu HFPEF prin, pe termen scurt, modificarea favorabilă a condiţiilor de încărcare şi, pe termen lung, prin ducerea la regresia hipertrofiei VS. Pot exista unele beneficii suplimentare ale utilizării unei clase de medicamente faţă de altele,22 dar cel mai important obiectiv este obţinerea unei reduceri adecvate a tensiunii arteriale. Rezultatele mai multor studii de reducere a tensiunii arteriale cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau blocante ale receptorilor angiotensinei (BRA) în comparaţie cu alţi agenţi au sugerat că, în cele din urmă, controlul tensiunii arteriale, mai degrabă decât clasa specifică de agenţi antihipertensivi utilizate, poate fi determinantul major al regresiei hipertrofiei şi al îmbunătăţirii funcţiei diastolice. Reducerea cu 50% a incidenţei insuficienţei cardiace în rândul pacienţilor trataţi pentru hipertensiune arterială, în special la populaţia în vârstă.34,35.

Medicamentele precum p-blocantele şi blocantele canalelor de calciu care reduc tensiunea arterială şi frecvenţa cardiacă şi astfel îmbunătăţesc indirect funcţia diastolică, precum şi cresc timpul de umplere diastolică, pot fi benefice la pacienţii cu HFPEF. Pe de altă parte, efectele miocardice directe ale încetinirii ratei de relaxare a ventriculului şi acţiunile inotrope negative ale acestor medicamente pot fi dăunătoare în ceea ce priveşte funcţia diastolică.12 În plus, un studiu a demonstrat că în timpul efortului, pacienţii cu HFPEF au obţinut o creştere mai mică a frecvenţei cardiace (răspuns cronotrop inadecvat) şi, prin urmare, mai puţin, în ciuda unei creşteri ale volumului cardiac similar, în ciuda unei creşteri ale debitului cardiac similar. Aceste date ridică întrebări cu privire la posibilele efecte nocive ale medicamentelor care reduc frecvenţa cardiacă, cum ar fi p-blocantele şi anumite blocante ale canalelor de calciu, la pacienţii la care capacitatea de efort poate fi redusă parţial ca urmare a reducerii rezervei cronotrope.

De-a lungul anilor, o serie de studii mici asupra blocanţilor canalelor de calciu, p-blocantelor, inhibitorilor ECA şi BRA au dat rezultate variabile care sugerează îmbunătăţiri modeste ale capacităţii de efort, ale clasei New York Heart Association (NYHA), ale calităţii vieţii şi ale funcţiei diastolice la pacienţii cu HFPEF36-39. rezultatele pe termen lung nu au fost disponibile.

P-blocante

Într-un studiu mai mic, studiul suedez Doppler-Echocardiographic (SWEDIC), cercetătorii au examinat efectul blocantului p carvedilol asupra funcţiei diastolice la pacienţii cu HFPEF (fracţia de ejecţie a ventriculului stâng > 45%) care au îndeplinit şi criteriile Doppler convenţionale pentru disfuncţia diastolică. Nu au existat diferenţe semnificative între pacienţii care au primit carvedilol şi cei care au primit placebo

**706 obiectivul primar, un compus de funcţie diastolică îmbunătăţită, neschimbată sau înrăutăţită sau în obiectivele clinice. La momentul iniţial I, majoritatea pacienţilor aveau doar disfuncţie diastolică uşoară şi aveau status funcţional de clasa I sau II NYHA; acest lucru a făcut mai dificilă detectarea îmbunătăţirii acestor parametri.**

CH 48 Într-un alt studiu multicentric, cercetătorii au evaluat efectele nebivololului la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă, indiferent de FEVS. Nebivolol este un [31-blocant selectiv, care are, de asemenea, proprietăţi vasodilatatoare legate de modularea oxidului nitric şi îmbunătăţeşte distensibilitatea arterială.41 În Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisations in Seniors with Heart Failure (SENIORS), 2128 de pacienţi cu vârsta de 70 de ani sau mai mult au primit nevolol în antecedente aleatoriu de insuficienţă cardiacă. placebo.42 Dintre aceşti pacienţi, 752 de pacienţi (35%) au avut FEVS care depăşeşte 35%. În studiul general, nebivololul a fost asociat cu o reducere modestă de 14% a criteriului final primar compus al decesului şi al spitalizării cardiovasculare (raportul de risc [HR], 0,84; interval de încredere [IC] 95%, 0,74 până la 0,99), influenţat de o reducere atât a mortalităţii, cât şi a spitalizării pentru cauze cardiovasculare. O magnitudine similară a reducerii a fost observată în subgrupul cu FEVS mai mare de 35%; cu toate acestea, nu a atins semnificaţie statistică, posibil pentru că mai puţini pacienţi erau în subgrup (HR, 0,82; 95% CI, 0,63 până la 1,05). Deşi considerat a avea fracţiune de ejecţie conservată sau FFPEF, acest subgrup de pacienţi, a căror fracţiune de ejecţie a fost mai mare de 35%, a fost în mod clar eterogen, atât cu FEVS conservată, cât şi cu FEVS redusă. Proporţia de pacienţi cu FEVS cu adevărat conservată (>50%) a fost mică (<15% din toţi pacienţii din studiu). De asemenea, efectul nebivololului asupra spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă nu a fost raportat.42 Deşi rezultatele generale ale studiului au sugerat un beneficiu cardiovascular modest al p-blocantului nebivolol la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă, acestea nu au demonstrat în mod convingător un beneficiu la pacienţii vârstnici cu HFPEF.

Blocarea renină-angiotensină-aldosteron

Ca şi în cazul insuficienţei cardiace sistolice, dovezile preclinice şi clinice sugerează că activarea RAAS este un factor care contribuie la dezvoltarea HFPEF, în principal prin efectele trofice ale angiotensinei II asupra sistemului vascular şi miocardului, dar poate şi prin fibroza miocardică mediată de aldosteron.43-44 În plus, încetineşte relaxarea angiotensinei II. ceea ce are ca rezultat creşterea presiunii diastolice VS.45-46 Prin urmare, agenţi precum inhibitorii ECA şi BRA, care sunt agenţi antihipertensivi şi atenuează efectele angiotensinei II, au părut a fi opţiuni atractive în tratamentul HFPEF. Mai mult, studiile clinice au arătat că inhibitorii ACE şi BRA sunt eficienţi în îmbunătăţirea rezultatelor cardiovasculare la populaţiile cu diabet zaharat, boală coronariană, boli vasculare şi hipertensiune arterială47,48; aceste condiţii comorbide sunt frecvent prezente şi contribuie la dezvoltarea HFPEF.

Pe baza unui raţionament teoretic puternic pentru blocarea RAAS la pacienţii cu HFPEF39, trei studii clinice mari, randomizate au fost concepute special pentru a evalua inhibitorii ACE şi ARA la pacienţii cu HFPEF: Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved (CHARM-Preserved People with Heart Preserved) Studiul de eşec (PEP-CHF)49,50 şi studiul Irbesartan în insuficienţa cardiacă cu fracţiune de ejecţie conservată (I-PRESERVE).51 Caracteristicile populaţiilor de pacienţi evaluate în aceste trei studii sunt rezumate în Tabelul 48-1.

Din cei 3023 de pacienţi înscrişi în studiul CHARM-Preserved, aproape 20% luau inhibitori ai ECA şi 56% luau p-blocante la momentul repartizării aleatorii pentru a primi candesartan sau placebo. După o perioadă mediană de urmărire de 36,6 luni, obiectivul principal al studiului (deces din cauze cardiovasculare sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă) a avut loc la 22% dintre primitorii de candesartan şi 24% dintre cei care au primit placebo (HR, 0,89; 95% CI, 0,77 până la 1,03; P = 0,6-1,03; 95% CI, 0,74 până la 1,00 P = 0,051) (Figura 48-1). Diferenţa, care a avut o semnificaţie statistică limită numai pentru rapoartele de risc ajustate, a fost determinată în principal de o diferenţă în spitalizările pentru insuficienţă cardiacă între subiecţii trataţi cu candesartan şi placebo (HR, 0,85; IC 95%, 0,72 până la 1,01; P = 0,072); cele două grupuri au avut rate aproape identice de mortalitate din cauze cardiovasculare (Figura 48-2). În plus, s-a observat că numărul total de spitalizări pentru insuficienţă cardiacă a fost semnificativ mai mic în rândul beneficiarilor de candesartan. În termen de 6 luni de la începerea studiului, tensiunea arterială a fost semnificativ mai redusă la primitorii cu candesartan (6,9 mm Hg sistolic şi 2,9 mm Hg diastolic) decât la primitorii placebo (P < 0,0001). Prin urmare, este dificil de determinat dacă reducerea relativă modestă de 15% a spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă în rândul primitorilor de candesartan cu HFPEF a fost în mare parte rezultatul reducerii tensiunii arteriale sau al oricăror alte efecte mai specifice de blocare a angiotensinei ale candesartanului şi dacă orice alte medicamente care provoacă o scădere similară a tensiunii arteriale ar fi condus la efecte similare. Lipsa unui beneficiu mai mare din utilizarea ARB în CHARM-Preserved poate să fi fost influenţată şi de faptul că inhibitorii ECA au fost permisi pacienţilor din studiu - 20% dintre pacienţi luau inhibitori ECA chiar şi la începutul studiului - şi de faptul că ratele anuale de evenimente ale rezultatului compozit primar au fost relativ mai mici decât cele aşteptate (9,1%) în rândul primitorilor placebo.

În studiul PEP-CHF cu perindopril în HFPEF, populaţia de pacienţi a fost mai în vârstă decât cea din studiul CHARM-Preserved (vezi Tabelul 48-1). Cu toate acestea, rezultatele studiului au fost neutre în ceea ce priveşte rezultatul primar şi au demonstrat doar o tendinţă către un beneficiu modest în alte obiective50. În comparaţie cu studiul CHARM-Preserved, studiul PEP-CHF a înrolat doar 850 de pacienţi cu HFPEF, care, pe lângă faptul că aveau fracţiunea de ejecţie relativ conservată, aveau şi dovezi obiective de înscriere diastolică. Perioada medie de urmărire de 26,2 luni a fost mai scurtă decât cea din studiul CHARM-Preserved. Rata evenimentelor a fost mult mai mică decât se aştepta şi, în ciuda unei perioade de urmărire mult mai lungă decât s-a prevăzut iniţial, doar 46% dintre evenimentele aşteptate au avut loc; astfel, studiul a avut doar 25% putere de a arăta o diferenţă în obiectivul primar. Mai mult, un număr mare de pacienţi şi-au oprit tratamentul atribuit după 1 an şi majoritatea dintre ei au început să ia inhibitori ai ECA deschisi (rata de întrerupere de 38% la 18 luni; ~36% dintre pacienţi au primit tratament deschis cu inhibitori ai ECA până la sfârşitul studiului).

Pe întreaga durată a urmăririi, perindoprilul nu a fost asociat cu o îmbunătăţire a obiectivului primar compus al decesului sau al spitalizării pentru insuficienţă cardiacă (HR, 0,92; IC 95%, 0,70 până la 1,21; P = 0,55) (Figura 48-3, A). Cu toate acestea, o analiză limitată la 1 an de urmărire - moment în care majoritatea pacienţilor încă luau medicaţia atribuită - a dezvăluit că perindoprilul a fost asociat cu o reducere relativă de 31% a obiectivului primar (HR, 0,69; 95% CI, 0,47 până la 1,01; P = 0,055), ceea ce a fost semnificativ statistic la limită. În mod similar, deşi perindopril nu a fost asociat cu un beneficiu în spitalizare pentru insuficienţă cardiacă pe întreaga durată a studiului (vezi Figura 48-3, B), la 1 an de urmărire, primitorii de perindopril au avut o rată mai mică de spitalizări pentru insuficienţă cardiacă (HR, 0,63; 95% CI, 0,41 până la P = 0,97).; Astfel, deşi perindoprilul nu a avut un efect benefic asupra rezultatului general primar, a existat o sugestie de reducere a spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă la 1 an, când pacienţii erau sub tratament atribuit.50

În plus, s-au observat îmbunătăţiri semnificative în comparaţie cu primitorii placebo în alţii



**TABELUL 48—1 I Caracteristicile studiului unor studii clinice multicentrice finalizate pentru HFPEF**



ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; BNP, peptidă natriuretică de tip B; bp, tensiune arterială; CHARM, Candesartan în evaluarea insuficienţei cardiace în reducerea mortalităţii; CV, cardiovasculare; HFPEF, insuficienta cardiaca cu fractiune de ejectie conservata; I-PRESERVE, Irbesartan in insuficienta cardiaca

cu functie sistolica conservata; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; NYHA, Asociaţia Inimii din New York; PEP-CHF, Perindopril la persoanele în vârstă cu insuficienţă cardiacă cronică.

obiective secundare, inclusiv proporţia de pacienţi cu clasa funcţională 1 NYHA şi modificarea distanţei de mers pe jos de 6 minute la 1 an. După cum sa observat în studiul CHARM-Preserved, medicamentul activ din PEP-CHF a produs o reducere semnificativ mai mare a tensiunii arteriale sistolice (diferenţă medie, 3 mm Hg; P = 0,03) decât placebo. În plus, pacienţii cu o tensiune arterială iniţială mai mare au părut să aibă un beneficiu mai mare cu perindopril. Prin urmare, ca şi în studiul CHARM- Preserved, nu este posibil să se excludă o contribuţie semnificativă a efectului de scădere a tensiunii arteriale al inhibitorului ECA, spre deosebire de alte acţiuni de blocare a RAAS ale perindoprilului, la efectul benefic observat asupra spitalizărilor.

pentru insuficienta cardiaca. De asemenea, ambele studii ilustrează dificultatea întâlnită a ratelor mai scăzute ale evenimentelor în rândul pacienţilor înrolaţi în studiile clinice decât în populaţia generală cu aceeaşi afecţiune. Trecerea la inhibitorii ECA deschisi ilustrează numeroasele indicaţii existente pentru administrarea inhibitorilor ECA sau ARB la pacienţii cu boli vasculare, diabet şi hipertensiune arterială, acelaşi grup de afecţiuni comorbide care sunt frecvent întâlnite la pacienţii cu HFPEF, limitând astfel posibilităţile de a adăuga inhibitori ECA sau ARB special pentru HFPEF.

Cel mai mare şi cel mai recent studiu finalizat, I-PRESERVE, a înrolat 4128 de pacienţi cu HFPEF (vezi Tabelul 48-1).51

Pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi ARB irbesartan sau placebo zilnic. Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 49,5 luni, nu a existat nicio diferenţă semnificativă în apariţia rezultatului primar al decesului sau al spitalizării pentru insuficienţă cardiacă (Figura 48-4) între pacienţii care au luat irbesartan şi cei cărora li s-a administrat placebo (HR, 0,95; 95% CI, 0,86 până la 1,05; P = 0,35). Ratele generale de deces au fost, de asemenea, similare (HR, 1,00; 95% CI, 0,88 până la 1,14; P = 0,98), la fel ca şi ratele de spitalizare pentru cauze cardiovasculare, spitalizare pentru insuficienţă cardiacă şi alte rezultate secundare. În comparaţie cu studiul CHARM-preserved, studiul I-PRESERVE a implicat mai mulţi pacienţi, fracţia de ejecţie puţin mai bine conservată (>45% vs. >40% în CHARM-Preserved), o specificitate mai mare a substratului pentru HFPEF şi o proporţie mai mare de pacienţi şi femei în vârstă (adică, o cohortă de studiu mai reprezentativă pentru „populaţia reală" HFPEF); cu toate acestea, studiul I-PRESERVE nu a furnizat nicio dovadă pentru beneficiul general al ARB în ceea ce priveşte rezultatele cardiovasculare la această populaţie de pacienţi.

Pe lângă studiile mai mari tocmai descrise, au fost raportate şi rezultatele unui studiu mai mic, Hong Kong Diastolic Heart Failure Study (PROBE), (vezi Tabelul 48-1).52 Deşi atribuirea medicamentului a fost deschisă, a existat o evaluare oarbă a obiectivului. Cele trei brate de tratament constau din diuretice,

**FIGURA 48-1 Curbele Kaplan-Meier pentru timpul până la prima apariţie a criteriului final primar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (IC) cu fracţiune de ejecţie conservată în studiul Candesartan in Heart Failure Assessment in Reduction of Mortality (CHARM)-Preserved. CV, cardiovasculare; HR, raportul hazardului. (De la Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi fracţiune de ejecţie a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. Lancet 2003;362:777-781.)**

diuretice plus ramipril şi diuretice plus irbesartan. La 52 de săptămâni, nu au fost observate diferenţe în ceea ce priveşte calitatea vieţii, spitalizări recurente sau dimensiunile VS în cele trei grupuri de tratament. Cu toate acestea, vitezele mitrale inelare sistolice şi diastolice precoce observate pe imagistica Doppler tisulară au crescut uşor, deşi semnificativ, iar nivelurile de peptide natriuretice de tip N-terminal pro-B (NT-proBNP) au scăzut semnificativ numai la pacienţii care au luat irbesartan şi ramipril, dar nu şi la cei care iau numai diuretice. Acesta a fost primul studiu comparativ al inhibitorilor ECA cu terapia ARB la pacienţii cu HFPEF care au fost trataţi cu un diuretic. Cu toate acestea, dimensiunea

eşantionului a fost mică şi alimentată doar pentru a detecta o dimensiune mare a efectului de îmbunătăţire cu 50% a obiectivelor clinice. Astfel, în afară de un semnal pentru o îmbunătăţire modestă a funcţiei diastolice cu adăugarea de inhibitori ai ECA sau a terapiei ARB, acest studiu mai mic nu a putut furniza nicio dovadă clinică a beneficiului blocării angiotensinei la pacienţii cu HFPEF.53

Un alt studiu multicentric mare cu spironolactona antagonist al aldosteronului este in desfasurare in prezent la pacientii cu HFPEF. Acest studiu, Tratamentul insuficienţei cardiace cu funcţie cardiacă conservată cu un antagonist de aldosteron (TOPCAT), este conceput pentru a examina efectele terapiei cu antagonist aldosteronului la 4500 de pacienţi cu HFPEF (FEVS > 45%) cu un criteriu final compozit morbiditate-mortalitate (Tabelul 48-2). Finalizarea studiului este anticipată în 2011. Deşi inhibitorii ECA şi ARA nu s-au dovedit a avea un efect benefic major asupra rezultatelor clinice în HFPEF, rămâne de văzut dacă antagoniştii aldosteronului au mai mult succes; aldosteronul joacă un rol major în stimularea formării colagenului miocardic şi în inhibarea turnover-ului matricei extracelulare.

Digoxină

Digoxina este unul dintre cele mai vechi medicamente care a fost utilizată în tratamentul insuficienţei cardiace, dar istoricul s-a considerat că este contraindicată în HFPEF.54 Consideraţiile teoretice sugerează beneficii potenţiale, precum şi rău, din digoxină la acest grup de pacienţi. De exemplu, digoxina poate îmbunătăţi funcţia diastolică precoce a miocardiei dependentă de energie activă şi poate îmbunătăţi profilul neurohormonal la pacienţii cu HFPEF.54-55 Cu toate acestea, poate produce o creştere a cererilor de energie sistolice, adăugându-se la o supraîncărcare relativă de calciu în diastolă, în special în perioadele de stres hemodinamic sau ischemie, şi poate contribui astfel la disfuncţia digitală. a investigat efectele digoxinei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în ritm sinusal normal, dintre care majoritatea aveau insuficienţă cardiacă sistolică.56 Cu toate acestea, populaţia din studiu a inclus şi un grup mic.

B

**FIGURA 48-3 Efectul perindoprilului asupra rezultatelor clinice. A, curbele Kaplan-Meier care arată timpul până la prima apariţie a obiectivului principal: mortalitatea de toate cauzele sau spitalizarea neplanificată legată de insuficienţă cardiacă (IC). Apariţia criteriului final la 1 an de urmărire este specificată pe linia punctată. B, curbele Kapl an-Meier care arată timpul până la prima apariţie a obiectivului secundar prespecificat al spitalizării neplanificate legate de insuficienţa cardiacă. Apariţia criteriului final la 1 an de urmărire este specificată pe linia punctată roşie. CI, interval de încredere. (Din Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. Studiul Perindopril la persoanele în vârstă cu insuficienţă cardiacă cronică (PEP-CHF). Eur HeartJ 2006;27:2338-2345.)**

a pacienţilor cu HFPEF (fracţie de ejecţie > 45%). Într-o analiză post-hoc, dintre cei 988 de pacienţi cu HFPEF cronică, digoxina nu a avut un efect semnificativ asupra obiectivului primar compozit al mortalităţii prin insuficienţă cardiacă şi spitalizări pentru insuficienţă cardiacă (HR, 0,82; IC 95%, 0,63 până la 1,07; P = 0,14). Deşi utilizarea digoxinei a fost asociată cu o tendinţă de reducere a spitalizărilor pentru agravarea insuficienţei cardiace (HR, 0,79; IC 95%, 0,99 până la 1,91; P = 0,09), a fost, de asemenea, asociată cu o tendinţă de creştere a spitalizărilor pentru angina pectorală instabilă (HR, 1,37; 95,91% CI, = 0,991; Astfel, digoxina nu a fost asociată cu nicio reducere globală a spitalizărilor din motive cardiovasculare.57 Această analiză post-hoc sugerează că digoxina nu trebuie recomandată ca tratament pentru toţi pacienţii cu HFPEF, cu excepţia, dacă este necesar, ca agent pentru controlul ratei la pacienţii cu fibrilaţie atrială concomitentă. După cum sa menţionat anterior, studiul DIG a înrolat numai pacienţi în ritm sinusal.

Antagonişti ai endotelinei

Studiile experimentale au sugerat că antagoniştii selectivi ai endotelinei de tip A (ETA) pot exercita efecte benefice în insuficienţa cardiacă diastolică prin atenuarea progresiei hipertrofiei şi fibrozei VS, ceea ce duce la îmbunătăţirea funcţiei diastolice. Prin urmare, sitaxsentan poate fi de asemenea valoros în tratamentul pacienţilor cu hipertensiune pulmonară secundară insuficienţei cardiace cronice.59 Pe baza acestor consideraţii, a fost întreprins un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu sitaxsentan la 192 de pacienţi cu HFPEF. Pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu într-un raport de 2:1 pentru a primi fie medicamentul activ, fie placebo timp de 24 de săptămâni. Conform rezultatelor preliminare, pacienţii trataţi cu sitaxsentan au avut o creştere semnificativă a timpului de efort pe banda de alergare (90 de secunde) în comparaţie cu placebo (37 de secunde; P = 0,03). Nu au fost observate alte diferenţe în parametrii diastolici, starea funcţională sau rezultatele clinice.60 Detaliile acestui studiu, precum şi cele ale unor studii viitoare mai mari, sunt aşteptate pentru a evalua dacă acest beneficiu se va traduce în rezultate clinice mai bune la pacienţii cu HFPEF.

RECOMANDĂRI ACTUALE PENTRU MANAGEMENTUL PACIENŢILOR CU HFPEF

Diagnosticul clinic al HFPEF depinde de prezenţa simptomelor clinice şi a semnelor de insuficienţă cardiacă cu FEVS conservată (>45% sau >50%) măsurate prin orice tehnică de imagistică cardiacă, cum ar fi ecocardiografia, ventriculografia cu radionuclizi, ventriculografia cu contrast sau imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă. Observarea anomaliilor diastolice, a presiunilor crescute de umplere a VS şi a măririi atriului stâng şi a substratului pentru disfuncţia diastolică (de exemplu, hipertrofia VS) pe ecocardiografie poate oferi dovezi de susţinere. Confirmarea clinică a diagnosticului de insuficienţă cardiacă, deşi considerată rudimentară, este esenţială mai ales în excluderea altor cauze de simptome precum bolile pulmonare şi obezitatea. Mai multe condiţii trebuie luate în considerare în diagnosticul diferenţial înainte de prototipul „insuficienţă cardiacă diastolică" sau

HFPEF poate fi tratat. Algoritmul sugerat în Heart Failure Society of America Heart Failure Practice Guidelines oferă un cadru util pentru evaluarea inițială a unor astfel de pacienți (Figura 48-5).61 Condiții care necesită o intervenție specifică - cum ar fi boala valvulară, boala coronariană, boala pericardică, insuficiența cardiacă dreaptă izolată cauzată de afecțiuni pulmonare primare sau afecțiunile pulmonare primare, cum ar fi afecțiunile pulmonare primare, precum și afecțiunile pulmonare cauzate, cum ar fi o afecțiune a sistemului tirotoxic și afecțiunii. Odată ce aceste afecțiuni sunt excluse sau tratate, pacienții cu HFPEF trebuie gestionați în conformitate cu ghidurile generale prezentate în Tabelul 48-3. Considerentele de tratament pot fi grupate în linii mari în următoarele categorii: tratamentul supraîncărcării de volum, controlul agresiv al hipertensiunii arteriale, tratamentul factorilor care contribuie la decompensare (cel mai frecvent fibrilație atrială, ischemie și anemie) și terapii bazate pe diagnostice cardiovasculare sau factori de risc asociati. Deși se bazează pe ghidurile de practică publicate de Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association (ACC/AHA) și Heart Failure Society of America, trebuie remarcat faptul că majoritatea recomandărilor (altele decât tratamentul hipertensiunii arteriale) se bazează pe opinia consensuală a experților, mai degrabă decât pe datele din studiile clinice definitive.

## MODALITĂȚI VIITOARE DE TERAPIE ÎN HFPEF

Modalități noi potențiale de terapie pentru HFPEF, dintre care unele sunt în curs de investigare activă, sunt discutate după cum urmează.

### Inhibarea selectivă a fosfodiesterazei de tip 5

Sildenafilul este unul dintre cei mai cunoscuți agenți dintr-o clasă de inhibitori selectivi ai fosfodiesterazei-5, despre care se știe că îmbunătățesc vasodilatația mediată de oxid nitric prin inhibarea degradării guanozin monofosfatului ciclic, un al doilea mesager intracelular cheie. enoximona) măresc nivelurile intracelulare de AMP ciclic și cresc mortalitatea în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă63, sildenafilul este foarte selectiv pentru fosfodiesteraza-5 umană, nu crește nivelurile de AMP ciclic și nu are efecte inotrope. Prin urmare, nu se crede că împărtășește toxicitatea asociată cu inhibarea fosfodiesterazei-3.64

Mai multe observații experimentale sugerează că sildenafilul poate fi benefic în tratamentul pacienților cu HFPEF. În

șoarecii expuși la suprasolicitare susținută de presiune, inhibarea cronică a fosfodiesterazei-5 a dus la atenuarea hipertrofiei cardiace și miocitelor, atenuarea fibrozei interstițiale și îmbunătățirea funcționării cardiace. fosfodiesteraza-5 este suprareglată în inimă ca răspuns la suprasolicitarea presiunii și că efectele inhibării fosfodiesterazei-5 nu sunt mediate de un efect asupra tensiunii arteriale. În plus, inhibarea fosfodiesterazei-5 a fost asociată cu îmbunătățirea vasodilatației mediate de flux la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și o îmbunătățire a rigidității arterelor mari la bărbații hipertensivi.67-68 Efecte benefice asupra vasculaturii pulmonare cu reducerea presiunii pulmonare, precum și

reducerea presiunii pulmonare, precum şi reducerea presiunii pulmonare, precum şi reducerea în ventricul drept, la pacienţii cu hipertrofie pulmonară, au fost demonstrate69. Inhibarea fosfodiesterazei-5 poate restabili reacţia renală la peptidele natriuretice în mai multe stări de manipulare anormală a sodiului, inclusiv insuficienţa cardiacă.70 Deoarece fosfodiesteraza-5 este reglată în sens pozitiv în stările de boală cardiovasculară, cum ar fi insuficienţa cardiacă, rezultând o susceptibilitate mai mare la inhibarea fosfodiesterazei-5 în aceste stări de boală — împreună cu efectele potenţiale de hipertrofie arterială asupra potenţialului hipertrofie arterială. rigiditate, hipertensiune pulmonară şi reacţie renală la peptidele natriuretice tocmai rezumate - utilizarea inhibitorilor selectivi ai fosfodiesterazei-5 ca agenţi terapeutici este evaluată în tratamentul pacienţilor cu HFPEF. Ca un pas iniţial, studiul privind inhibarea fosfodiesterazei-5 pentru a îmbunătăţi starea clinică şi capacitatea de exerciţiu în insuficienţa cardiacă diastolică (RELAX), sponsorizat de National Institutes of Health, înrolează în prezent pacienţi cu HFPEF. Pacienţii sunt repartizaţi aleatoriu să primească fie sildenafil, fie placebo timp de 24 de săptămâni pentru a evalua efectul sildenafilului asupra unui număr de rezultate intermediare, inclusiv capacitatea de efort, calitatea vieţii, funcţia diastolică, masa VS şi funcţia vasculară periferică (vezi Tabelul 48-2).71

**FIGURA 48-5 Consideraţii de diagnostic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie conservată (HFPEF). Asteriscul indică faptul că unii pacienţi cu disfuncţie ventriculară dreaptă au disfuncţie ventriculară stângă ca urmare a interacţiunii ventriculare. Asteriscul dublu indică, de exemplu, anemie, tireotoxicoză şi fistula arteriovenoasă. AR, regurgitare aortică; IC, insuficienta cardiaca; VS, ventriculul stâng; MR, insuficienţă mitrală; SM, stenoză mitrală; RV, ventricul drept; RVMI, infarct miocardic ventricular drept. (Adaptat după Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JMO, et al. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail 2006;12:10-38. Copyright 2006, cu permisiunea Heart Failure Society of America.)**

Produse finale de glicaţie avansată

Creşterea VS şi rigiditatea arterială, care poate fi implicată în patofiziologia HFPEF, în special la subiecţii vârstnici,16'72 este cel puţin parţial contribuită de legăturile încrucişate neenzimatice care se dezvoltă între produsele finale de glicaţie avansate pe proteine cu viaţă lungă, cum ar fi colagenul şi elastina. Clorura de alagebriu rupe neenzimatic aceste legături şi s-a dovedit că îmbunătăţeşte distensibilitatea VS şi complianţa arterială la animalele de experiment.73 Experienţa clinică iniţială cu acest agent a arătat, de asemenea, o complianţă arterială crescută la subiecţii vârstnici cu hipertensiune sistolice. Un studiu iniţial deschis a evaluat utilizarea clorurii de alagebriu timp de 16 săptămâni la 23 de pacienţi vârstnici cu insuficienţă cardiacă stabilă şi FEVS mai mare de 50%.75 Clorura de alagebriu a fost asociată cu o reducere a masei VS, îmbunătăţirea indicilor Doppler tisulare ai funcţiei diastolice şi îmbunătăţirea calităţii vieţii. Cu toate acestea, nu a existat nicio modificare a tensiunii arteriale, a presiunii pulsului, a consumului maxim de oxigen sau a

distensibilitatii aortice. În acest moment, rămâne de văzut dacă beneficiile inițiale modeste observate cu acest agent se vor traduce prin reducerea obiectivelor clinice, cum ar fi spitalizarea pentru insuficiență cardiacă sau îmbunătățirea capacității de efort. Un studiu clinic de fază II, controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, Beginning a Randomized Evaluation of the AGE [advanced glycation end] Product Breaker Alagebrium in Diastolic Heart Failure (BREAK) a fost destinat să evalueze efectul a 6 luni de tratament oral cu clorură de alagebriu versus placebo la 80 de pacienți cu HFPEF; cu toate acestea, a fost oprită din motive administrative.71

Agenți lusitropi

Un alt agent promițător părea a fi MCC-135, un medicament oral care îmbunătățește lusitropia prin creșterea absorbției de calciu de către reticulul sarcoplasmatic și inhibarea modului invers al schimbătorului de sodiu-calciu.76 Un dublu-orb,

CH 48

''Forța recomandărilor: I indică o recomandare că tratamentul este util sau eficient; IIa indică o recomandare în favoarea ca tratamentul să fie util sau eficient; IIb indică dovezi contradictorii mai mari din mai multe studii randomizate sau meta-analize. tNivelul dovezilor: A indică faptul că datele au fost derivate din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize; B indică faptul că datele au fost derivate dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studii nerandomizate; C indică doar opinia consensuală a experților, studii de caz sau standard de îngrijire.

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; HFPEF, insuficienta cardiaca cu fractiune de ejectie conservata; NYHA, Asociația Inimii din New York.

Adaptat după Ghidurile Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii pentru diagnosticul și managementul pacienților cu insuficiență cardiacă la adulți, 2009,107 și Ghidurile de practică pentru insuficiența cardiacă a Societății americane de insuficiență cardiacă, 2006.61

Studiul randomizat, controlat cu placebo de fază II, a MCC-135 a fost finalizat în 2003 cu 500 de pacienți care aveau insuficiență cardiacă, dintre care 230 aveau HFPEF.77 Cu toate acestea, rezultatele nu au fost publicate până în prezent, ceea ce sugerează că este posibil să nu fi fost observate efecte benefice.

Tratamentul apneei obstructive de somn

Apneea obstructivă în somn (OSA) a fost detectată la 11% până la 37% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cu disfuncție sistolică.78-80 Într-un studiu mic al HFPEF, tulburările respiratorii în somn au fost raportate la mai mult de 50% dintre pacienții cu HFPEF; majoritatea acestor pacienți au avut apnee obstructivă în somn.81 Pacienții cu HFPEF și

respiraţie tulbure în somn au avut disfuncţie diastolică mai gravă decât pacienţii fără respiraţie tulbure în somn. Spre deosebire de insuficienta cardiaca sistolica, pentru care o serie de studii au aratat o prevalenta crescuta a apneei centrale in somn, HFPEF poate fi asociat mai des cu AOS. Mai multe mecanisme teoretice pot explica modul în care AOS contribuie la dezvoltarea disfuncţiei diastolice şi a insuficienţei cardiace.82 Cel mai direct mecanism poate fi prin AOS de lungă durată, care induce disfuncţia VS prin creşterea tensiunii arteriale, un factor de risc major pentru dezvoltarea şi progresia HFPEF. pacienţii hipertensivi cu AOS au tensiune arterială nocturnă mai mare decât cei fără AOS, ei pot prezenta un risc mai mare pe termen lung pentru hipertrofie VS şi insuficienţă cardiacă. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, coexistenţa AOS poate fi asociată şi cu o activitate mai mare a nervilor simpatici şi o tensiune arterială sistolica mai mare în timpul stării de veghe, în ciuda terapiei antihipertensive mai intense.85

Răspunsurile la citokine, catecolamine, endotelină şi alţi factori de creştere produşi în AOS pot contribui la hipertrofia ventriculară independent de hipertensiune arterială, aşa cum sugerează faptul că grosimea peretelui VS s-a dovedit a fi crescută la pacienţii normotensivi cu SAOS, în comparaţie cu subiecţii de control normotensivi. În plus, desaturarea nocturnă a oxigenului este un predictor independent al relaxării ventriculare afectate în timpul diastolei.86 Creşterea presiunii intratoracice negative în timpul apneei obstructive poate duce, de asemenea, la creşterea tensiunii şi a postsarcinii peretelui VS, ceea ce poate contribui la scăderea volumului stroke şi a debitului cardiac în timpul OSA. Expunerea recurentă pe termen lung a inimii la presiunea subatmosferică semnificativ în timpul OSA ar putea promova hipertrofia şi disfuncţia diastolică, în plus faţă de efectele pe termen lung ale hipertensiunii arteriale sistemice. Mai mult, o deplasare spre stânga a septului interventricular, care rezultă din supradistenţia ventriculului drept în timpul apneei obstructive, poate limita, de asemenea, umplerea VS şi, astfel, scădea debitul cardiac. Unele dintre modificările cardiovasculare pot fi reversibile cu un tratament eficient cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP).82-87 Cu toate acestea, în acest moment, există puţine dovezi disponibile cu privire la beneficiul CPAP la pacienţii cu HFPEF. Într-un grup mic de pacienţi care au avut AOS, dar nu au avut hipertensiune arterială, diabet sau alţi factori care ar putea contribui la disfuncţia diastolică, 12 săptămâni de CPAP au atenuat anomaliile funcţiei diastolice.88 Sunt totuşi necesare studii suplimentare pentru a examina beneficiul clinic al CPAP la pacienţii cu HFPEF.

Utilizare potenţială a dispozitivului în HFPEF

Stimolatoare cardiace

Pacienţii cu HFPEF au fost raportaţi că au incompetenţă cronotropă ca răspuns la exerciţii fizice, iar acest lucru poate contribui la limitarea semnificativă a activităţii lor fizice. Borlaug şi asociaţii17 au arătat că la un nivel de muncă de nivel scăzut, precum şi la volumul de muncă de vârf, pacienţii cu HFPEF au avut o creştere mai mică a frecvenţei cardiace şi a debitului cardiac şi mai puţină vasodilataţie sistemică decât subiecţii de control, în ciuda creşterilor similare ale volumului diastolic, volumului şi contractilităţii. Deşi aceste constatări ridică mai întâi întrebări cu privire la înţelepciunea convenţională a utilizării p-

blocantelor (care sunt agenţi cronotropi negativi) la pacienţii cu HFPEF, în special la pacienţii vârstnici, ele dezvăluie, de asemenea, o modalitate potenţială de tratament a HFPEF. Studiul Restabilirea competenţei cronotrope la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie normală (RESET) (vezi Tabelul 48-2) are scopul de a evalua efectul stimularii atriale de răspuns la frecvenţa asupra capacităţii de efort şi a calităţii vieţii la pacienţii cu HFPEF.

Tratamentul hipertensiunii rezistente pe bază de dispozitiv

Un număr de pacienţi cu HFPEF au hipertensiune arterială necontrolată care este rezistentă la o combinaţie de mai mulţi agenţi antihipertensivi. Importanţa baroreceptorilor sinusului carotidian în modularea tonusului autonom şi reglarea tensiunii arteriale (mecanismul baroreflex) a fost recunoscută de mult timp. De asemenea, este bine stabilit că baroreflexul arterial atenuează fluctuaţiile pe termen scurt ale tensiunii arteriale. Deşi au existat unele dezbateri cu privire la rolul său în controlul tensiunii arteriale pe termen lung, rezultatele studiului au sugerat că sistemul baroreflex este important în hipertensiunea cronică şi că inhibarea simpatică renală cu o creştere a natriurezei poate fi unul dintre mecanismele prin care baroreflexul participă la controlul pe termen lung al tensiunii arteriale.

Studiile pe animale şi pe oameni au demonstrat o scădere sigură şi eficientă a tensiunii arteriale cu stimularea electrică cronică a sinusului carotidian. Mecanismul postulat este că activarea baroreceptorilor este interpretată de creier ca o creştere a tensiunii arteriale; ca urmare, tonusul parasimpatic cardiac este activat, iar fluxul simpatic către inimă, rinichi şi vascularizaţia periferică este diminuat.89-95 Cele mai recente studii au fost efectuate cu sistemul Rheos (CVRx, Inc.). Sistemul constă dintr-un generator de impulsuri implantabil, a cărui energie este condusă prin conduce către sinusurile carotide din stânga şi din dreapta, rezultând stimularea sinusului carotidian. Utilizarea dispozitivului a fost asociată cu o îmbunătăţire semnificativă a tensiunii arteriale susţinută timp de 2 până la 3 ani (reducere de ~30/20 mm Hg) împreună cu îmbunătăţirea masei VS la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă. Nu au fost observate efecte secundare semnificative ale bradicardiei sau hipotensiunii ortostatice.90-97 A fost iniţiat un studiu de fază II cu acest sistem pentru a examina siguranţa şi eficacitatea activării baroreceptorilor asupra masei VS la pacienţii cu HFPEF (vezi Tabelul 48-2). hipertensiune arterială.98 O îmbunătăţire susţinută a tensiunii arteriale la pacienţii cu HFPEF şi hipertensiune arterială rezistentă se va traduce probabil prin îmbunătăţirea rezultatelor cardiovasculare.

Vizează aspiraţia diastolică

Un alt mecanism patologic vizat este o anomalie propusă a aspiraţiei diastolice precoce a ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică. Recul elastic al ventriculului în timpul diastolei precoce contribuie semnificativ la un gradient precoce al presiunii diastolice de la atriul stâng la apexul VS şi permite ventriculului stâng să aspire în mod activ sângele din atriul stâng în timpul diastolei precoce, contribuind astfel la umplerea precoce a VS. Un determinant major al aspiraţiei diastolice este energia potenţială stocată pe măsură ce miocitele sunt comprimate şi elementele elastice din peretele VS sunt

comprimate şi răsucite în timpul sistolei. Această energie este eliberată pe măsură ce elementele elastice se retrag în timpul relaxării. Cu disfuncţia diastolică (relaxare încetinită şi recul elastic redus), această aspiraţie diastolică este redusă, iar umplerea precoce a VS este probabil afectată.

O serie de dispozitive pasive de asistenţă diastolică (fabricate de CorAssist Cardiovascular Limited) sunt dezvoltate şi studiate.103 Dispozitivul iniţial, ImCardia, este ataşat de suprafaţa epimiocardică a ventriculului stâng. Designul se bazează pe principiul restabilirii echilibrului normal al energiei dinamice miocardice prin transferul de energie de la sistola conservată la diastola nefuncţională într-un ventricul rigid. Energia potenţială produsă de ventriculul stâng în timpul sistolei este stocată în dispozitiv - în esenţă, fiind încărcată ca un arc - şi este eliberată în timpul diastolei, oferind o forţă de recul pentru a readuce miocardul la lungimea sa de repaus. Studiile iniţiale de fezabilitate şi de demonstrare a conceptului au fost efectuate la animale, iar studiile iniţiale mici sunt în curs de desfăşurare cu subiecţi umani.104,105 O generaţie mai nouă a dispozitivului care este implantat în cavitatea ventriculară interioară este, de asemenea, testată. Dispozitivul nu a fost încă testat în studii clinice mai mari la pacienţii cu HFPEF.

## CONCLUZII

Prevalenţa ridicată a HFPEF cu morbiditatea şi mortalitatea substanţială asociată a fost recunoscută şi, ca urmare, a fost iniţiată o căutare a unei terapii eficiente pentru această afecţiune. Spre deosebire de insuficienţa cardiacă sistolică, în care s-a dovedit că blocanţii RAAS au efecte benefice asupra mortalităţii şi morbidităţii (vezi capitolul 45), niciunul dintre studiile clinice de până acum cu inhibitori ai ECA sau BRA nu a demonstrat un beneficiu definitiv în rezultatele clinice la pacienţii cu HFPEF. O serie de terapii noi care sunt în prezent testate pentru HFPEF vizează mecanisme fiziopatologice alternative. În prezent, terapia recomandată vizează ameliorarea simptomelor, controlul hipertensiunii arteriale şi gestionarea altor afecţiuni comorbide contributive. Deşi blocanţii RAAS şi p-blocantele nu sunt în prezent recomandate în mod specific pentru tratamentul HFPEF, utilizarea lor în tratamentul altor afecţiuni care coexistă frecvent la pacienţii afectaţi rămâne importantă. Cercetătorii ar putea avea nevoie să reconsidere obiectivele tradiţionale, cum ar fi mortalitatea, pentru evaluarea eficacităţii terapiilor la pacienţii cu HFPEF, o populaţie cu multe afecţiuni comorbide şi multe riscuri concurente de mortalitate. Cercetătorii trebuie, de asemenea, să ia în considerare dacă spitalizarea şi capacitatea de exerciţiu sunt obiective mai semnificative în această populaţie de pacienţi. În plus, din cauza eterogenităţii pacienţilor cu HFPEF, poate fi dificil să se demonstreze că un anumit agent terapeutic este eficient la toţi pacienţii; prin urmare, este posibil să fie necesară studierea intervenţiilor relevante în subgrupuri mai omogene de pacienţi.

## REFERINŢE

Hogg, K., Swedberg, K. şi McMurray, J. (2004). Insuficienţă cardiacă cu funcţie sistolică a ventriculului stâng conservată: epidemiologie, caracteristici clinice şi prognostic. J Am Coll Cardiol, 43, 317-327.

Vasan, RS, Larson, MG, Benjamin, EJ, et al. (1999). Insuficienţa cardiacă congestivă la subiecţii cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng normală versus redusă: prevalenţă şi mortalitate într-o cohortă bazată pe populaţie. J Am Coll Cardiol, 33, 1948-1955.

Kitzman, DW, Gardin, JM, Gottdiener, JS, et al. (2001). Importanţa insuficienţei cardiace cu funcţie sistolică păstrată la pacienţii cu vârsta >=05 ani. Am J Cardiol, 87, 413-419.

Cleland, JG, Swedberg, K., Follath, F., et al. (2003). Programul de sondaj EuroHeart Failure — un sondaj privind calitatea îngrijirii în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă din Europa. Partea 1: caracteristicile pacientului şi diagnostic. Eur Heart J, 24, 442-403.

Fonarow, GC (2003). Registrul naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHERE): oportunităţi de îmbunătăţire a îngrijirii pacienţilor spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă acută decompensată. Rev Cardiovasc Med, 4 (Suppl. 7), S21-S30.

0. Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2000). Tendinţe în prevalenţa şi rezultatul insuficienţei cardiace cu fracţia de ejecţie conservată. N Engl J Med, 355, 251-259.

Cohen-Solal, A., Desnos, M., Delahaye, F., et al. (2000). Un studiu naţional al insuficienţei cardiace în spitalele franceze. Grupul de lucru pentru miocardiopatie şi insuficienţă cardiacă al Societăţii Franceze de Cardiologie, Colegiul Naţional al Cardiologilor din Spitalul General şi Societatea Franceză de Geriatrie. Eur Heart J, 21, 703-709.

Petrie, MC, Dawson, NF, Murdoch, DR, et al. (1999). Eşecul inimii femeilor. Circulation, 99, 2334-2341.

Zile, MR (2003). Insuficienţă cardiacă cu fracţiune de ejecţie conservată: aceasta este insuficienţă cardiacă diastolică? J Am Coll Cardiol, 41, 1519-1522.

Smith, GL, Masoudi, FA, Vaccarino, V., şi colab. (2003). Rezultate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu fracţiune de ejecţie conservată. Mortalitatea, readmisia şi declinul funcţional. J Am Coll Cardiol, 41, 1510-1518.

Bhatia, RS, Tu, JV, Lee, DS, et al. (2006). Rezultatul insuficienţei cardiace cu fracţia de ejecţie conservată într-un studiu bazat pe populaţie. N Engl J Med, 355, 260-269.

Little, WC şi Brucks, S. (2005). Terapia pentru insuficienţa cardiacă diastolică. Prog Cardiovasc Dis, 47, 380-388.

Zile, MR, Baicu, CF, & Gaasch, WH (2004). Insuficienţă cardiacă diastolică - anomalii în relaxarea activă şi rigiditatea pasivă a ventriculului stâng. N Engl J Med, 350, 19531959.

Zile, MR, Gaasch, WH, Carroll, JD şi colab. (2001). Insuficienţă cardiacă cu o fracţie de ejecţie normală: este necesară măsurarea funcţiei diastolice pentru a face diagnosticul de insuficienţă cardiacă diastolică? Circulation, 104, 779-782.

Zile, MR şi Brutsaert, DL (2002). Noi concepte în disfuncţia diastolică şi insuficienţa cardiacă diastolică: partea a II-a: mecanisme cauzale şi tratament. Circulaţie, 105, 1503-1508.

Kawaguchi, M., Hay, I., Fetics, B., şi colab. (2003). Rigidizarea ventriculară sistolică şi arterială combinată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie conservată: implicaţii pentru limitările rezervelor sistolice şi diastolice. Circulation, 107, 714-720.

Borlaug, BA, Melenovsky, V., Russell, SD și colab. (2006). Rezervele cronotrope şi vasodilatatoare afectate limitează capacitatea de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie păstrată. Circulation, 114, 2138-2147.

Maurer, MS, King, DL, El Khoury, RL şi colab. (2005). Insuficienţă cardiacă stângă cu o fracţiune de ejecţie normală: identificarea diferitelor mecanisme fiziopatologice. J Card Fail, 11, 177-187.

Redfield, MM (2007). Insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie normală. În P. Libby, RO Bonow şi DL Mann (eds.). Boala de inimă a lui Braunwald: un manual de medicină cardiovasculară (ed. a 8-a). Philadelphia: Elsevier, capitolul 26.

Little, WC, Badke, FR şi O'Rourke, RA (1984). Efectul presiunii ventriculare drepte asupra relaţiei dintre presiunea ventriculară stângă şi volumul final-diastolice înainte şi după suprasolicitarea cronică a presiunii ventriculare drepte la câini fără pericardie. Circ Res, 54, 719-730.

Dauterman, K., Pak, PH, Maughan, WL, et al. (1995). Contribuţia forţelor externe la presiunea diastolică a ventriculului stâng: implicaţii pentru utilizarea clinică a legii Starling. Ann Intern Med, 122, 737-742.

Ofițerii și coordonatorii ALLHAT pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT. (2002). Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc înalt randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu față de diuretic: Tratamentul antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). JAMA, 288, 2981-2997.

Kostis, JB, Davis, BR, Cutler, J., şi colab. (1997). Prevenirea insuficienței cardiace prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele în vârstă cu hipertensiune arterială sistolica izolată. JAMA, 278, 212-216.

Mohan, P., Brutsaert, DL, Paulus, WJ, et al. (1996). Răspunsul contractil miocardic la oxid nitric şi cGMP. Circulation, 93, 1223-1229.

Matter, CM, Mandinov, L., Kaufmann, PA, et al. (1999). Efectul donatorilor de NO asupra funcţiei diastolice VS la pacienţii cu hipertrofie severă de supraîncărcare a presiunii. Circulation, 99, 2396-2401.

Hoit, BD şi Walsh, RA (1994). Disfuncţia diastolică în bolile de inimă hipertensive. În WH Gaasch şi MM LeWinter (eds.). Disfuncţia diastolică a ventriculului stâng şi insuficienţa cardiacă Philadelphia: Lea & Febiger, pp 354-372.

Leite-Moreira, AF, & Correia-Pinto, J. (2001). Sarcina ca factor determinant acut al relației presiunea diastolică-volum. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 280, H51-H59.

Hundley, WG, Kitzman, DW, Morgan, TM, şi colab. (2001). Modificările dependente de ciclul cardiac în zona aortică şi distensibilitatea sunt reduse la pacienţii în vârstă cu insuficienţă cardiacă diastolică izolată şi se corelează cu intoleranţa la efort. J Am Coll Cardiol, 38, 796-802.

Little, WC, Ohno, M., Kitzman, DW, şi colab. (1995). Determinarea rigidităţii camerei ventriculare stângi din momentul decelerării umplerii precoce a ventriculului stâng. Tiraj, 92, 1933-1939.

Devereux, RB, Palmieri, V., Sharpe, N., et al. (2001). Efectele inhibării enzimei de conversie a angiotensinei o dată pe zi şi regimurilor de tratament antihipertensiv bazate pe blocarea canalelor de calciu asupra hipertrofiei ventriculare stângi şi umplerii diastolice a hipertensiunii arteriale: studiul prospectiv randomizat cu enalapril care evaluează regresia măririi ventriculare (PRESERVE). Circulation, 104, 1248-1254.

Terpstra, WF, May, JF, Smit, AJ, et al. (2001). Efectele pe termen lung ale amlodipinei şi lisinoprilului asupra masei ventriculare stângi şi funcţiei diastolice la pacienţii hipertensivi vârstnici, netrataţi anterior: studiul ELVERA. JHypertens, 19, 303-309.

Solomon, SD, Janardhanan, R., Verma, A., şi colab. (2007). Efectul blocării receptorilor de angiotensină şi al medicamentelor antihipertensive asupra funcţiei diastolice la pacienţii cu hipertensiune arterială şi disfuncţie diastolică: un studiu randomizat. Lancet, 369, 2079-2087.

Dahlof, B., Devereux, RB, Kjeldsen, SE, et al. (2002). Morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară în studiul de intervenţie cu Losartan pentru reducerea punctului final în hipertensiune arterială (LIFE): un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet, 359, 995-1003.

Moser, M., & Hebert, PR (1996). Prevenirea progresiei bolii, a hipertrofiei ventriculare stângi şi a insuficienţei cardiace congestive în studiile de tratament al hipertensiunii arteriale. J Am Coll Cardiol, 27, 1214-1218.

Beckett, NS, Peters, R., Fletcher, AE, şi colab. (2008). Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienţii cu vârsta de 80 de ani sau peste. N Engl J Med, 358, 1887-1898.

Setaro, JF, Zaret, BL, Schulman, DS, et al. (1990). Utilitatea verapamilului pentru insuficienţa cardiacă congestivă asociată cu umplerea diastolică anormală a ventriculului stâng şi performanţa sistolica normală a ventriculului stâng. Am J Cardiol, 66, 981-986.

Hung, MJ, Cherng, WJ, Kuo, LT şi colab. (2002). Efectul verapamilului la pacienţii vârstnici cu disfuncţie diastolică a ventriculului stâng ca cauză a insuficienţei cardiace congestive. Int J Clin Pract, 56, 57-62.

Aronow, WS, Ahn, C. şi Kronzon, I. (1997). Efectul propranololului versus lipsa de propranolol asupra mortalităţii totale plus infarct miocardic nonfatal la pacienţii în vârstă cu infarct miocardic anterior, insuficienţă cardiacă congestivă şi fracţiune de ejecţie a ventriculului stâng > sau = 40% trataţi cu diuretice plus inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Am J Cardiol, 80, 207-209.

Aronow, WS, & Kronzon, I. (1993). Efectul enalaprilului asupra insuficienţei cardiace congestive tratate cu diuretice la pacienţii vârstnici cu infarct miocardic anterior şi fracţie normală de ejecţie a ventriculului stâng. Am J Cardiol, 71, 602-604.

Bergstrom, A., Andersson, B., Edner, M., et al. (2004). Efectul carvedilolului asupra funcţiei diastolice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică şi funcţie sistolice păstrată. Rezultatele studiului suedez Doppler-Echocardiographic (SWEDIC). Eur J Heart Fail, 6, 453-461.

Kuroedov, A., Cosentino, F. şi Luscher, TF (2004). Mecanisme farmacologice ale proprietăţilor clinic favorabile ale unui antagonist selectiv %-adrenoceptor, nebivolol. Cardiovasc Drug Rev, 22, 155-168.

Flather, MD, Shibata, MC, Coats, AJ şi colab. (2005). Studiu randomizat pentru a determina efectul nebivololului asupra mortalităţii şi internării în spitale cardiovasculare la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă (SENIORS). Eur Heart J, 26, 215-225.

Yamamoto, K., Masuyama, T., Sakata, Y., et al. (2000). Rolul sistemelor renină-angiotensină şi endotelină în dezvoltarea insuficienţei cardiace diastolice la inimile hipertensive. Cardiovasc Res, 47, 274-283.

Martos, R., Baugh, J., Ledwidge, M., et al. (2007). Insuficienţă cardiacă diastolică: dovezi ale creşterii turnover-ului miocardic de colagen legate de disfuncţia diastolică. Circulation, 115, 888-895.

Cheng, CP, Suzuki, M., Ohte, N., et al. (1996). Răspunsul ventricular şi al miocitelor alterat la angiotensina II în insuficienţa cardiacă indusă de stimulare. Circ Res, 78, 880-892.

Cheng, CP, Ukai, T., Onishi, K., et al. (2001). Rolul ANG II şi al endotelinei-1 în disfuncţia diastolică indusă de efort în insuficienţa cardiacă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 280, H1853-H1860.

Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., et al. (2000). Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu risc crescut. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. N Engl J Med, 342, 145-153.

Dagenais, GR, Pogue, J., Fox, K., şi colab. (2006). Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în boala vasculară stabilă fără disfuncţie sistolică a ventriculului stâng sau insuficienţă cardiacă: o analiză combinată a trei studii. Lancet, 368, 581-588.

Yusuf, S., Pfeffer, MA, Swedberg, K., şi colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi fracţiunea de ejecţie a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. Lancet, 362, 777-781.

Cleland, JGF, Tendera, M., Adamus, J., et al. (2006). Studiul Perindopril la persoanele în vârstă cu insuficienţă cardiacă cronică (PEP-CHF). Eur Heart J, 27, 2338-2345.

Massie, BM, Carson, PE, McMurray, JJ şi colab. (2008). Irbesartan la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie conservată. N Engl J Med, 359, 2456-2467.

Yip, GW, Wang, M., Wang, T., şi colab. (2008). Hong Kong Diastolic Heart Failure Study: un studiu randomizat de control cu diuretice, irbesartan şi ramipril privind calitatea vieţii, capacitatea de efort, funcţia globală şi regională a ventriculului stâng în insuficienţa cardiacă cu o fracţie de ejecţie normală. Heart, 94, 573-580.

Voors, AA şi de Jong, RM (2008). Tratamentul insuficientei cardiace diastolice. Heart, 94, 971-972.

Massie, BM, & Abdalla, I. (1998). Insuficienţa cardiacă la pacienţii cu funcţie sistolică a ventriculului stâng conservată: au rol glicozidele digitale? Prog Cardiovasc Dis, 40, 357-369.

Ferguson, DW (1992). Digitale şi anomalii neurohormonale în insuficienţa cardiacă şi implicaţii pentru terapie. Am J Cardiol, 69, 24G-32G.

Efectul digoxinei asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. (1997). Grupul de Investigare Digitalis. N Engl J Med, 336, 525-533.

Ahmed, A., Rich, MW, Fleg, JL, şi colab. (2006). Efectele digoxinei asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă diastolică: Trialul Grupului de Investigaţii Digitale auxiliare. Circulation, 114, 397-403.

Yamamoto, K., Masuyama, T., Sakata, Y., et al. (2002). Prevenirea insuficienţei cardiace diastolice de către antagonist al receptorului de endotelină de tip A prin inhibarea remodelării structurale ventriculare la inima hipertensivă. J Hypertens, 20, 753-761.

Givertz, MM, Colucci, WS, LeJemtel, TH, et al. (2000). Blocarea acută a receptorului endotelinei A determină vasodilataţie pulmonară selectivă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 101, 2922-2927.

Zile, MR, Barst, RJ, Bourge, R., şi colab. (2009). Un studiu de fază 2, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind eficacitatea sitaxsentanului de sodiu pentru a îmbunătăţi toleranţa afectată la efort la subiecţii cu insuficienţă cardiacă diastolică. J Card Fail, 15 (Supliment 6S), S63.

Adams, KF, Lindenfeld, J., Arnold, JMO, et al. (2006). Rezumat executiv: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail, 12, 10-38.

Semigran, MJ (2005). Inhibarea fosfodiesterazei de tip 5: focalizarea se deplasează către inimă. Circulation, 112, 2589-2591.

Nony, P., Boissel, JP, Lievre, M., et al. (1994). Evaluarea efectului inhibitorilor de fosfodiesteraza asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. O meta-analiză. Eur J Clin Pharmacol, 46, 191-196.

Cheitlin, MD, Hutter, AM, Jr., Brindis, RG, et al. (1999). Document de consens al experţilor ACC/AHA. Utilizarea sildenafilului (Viagra) la pacienţii cu boli cardiovasculare. Colegiul American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii. J Am Coll Cardiol, 33, 273-282.

Takimoto, E., Champion, HC, Li, M., et al. (2005). Inhibarea cronică a fosfodiesterazei GMP ciclice 5A previne şi inversează hipertrofia cardiacă. Nat Med, 11, 214-222.

Nagayama, T., Hsu, S., Zhang, M., şi colab. (2009). Sildenafil opreşte remodelarea progresivă a camerei, celulare şi moleculare şi îmbunătăţeşte manipularea calciului şi funcţionarea în inimile cu hipertrofie avansată preexistentă cauzată de suprasolicitarea presiunii. J Am Coll Cardiol, 53, 207-215.

Katz, SD, Balidemaj, K., Homma, S., et al. (2000). Inhibarea acută a fosfodiesterazei de tip 5 cu sildenafil măreşte vasodilataţia mediată de flux la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 36, 845-851.

Mahmud, A., Hennessy, M. şi Feely, J. (2001). Efectul sildenafilului asupra tensiunii arteriale şi a reflectării undelor arteriale la bărbaţii hipertensivi trataţi. J Hum Hypertens, 15, 707-713.

Ghofrani, HA, Osterloh, IH şi Grimminger, F. (2006). Sildenafil: de la angină la disfuncţie erectilă la hipertensiune pulmonară şi nu numai. Nat Rev Drug Discov, 5, 689-702.

Chen, HH, Huntley, BK, Schirger, JA, et al. (2006). Maximizarea sistemului renal ciclic 3'-5'-guanozin monofosfat cu inhibarea fosfodiesterazei de tip V şi peptida natriuretică exogenă: o nouă strategie de îmbunătăţire a funcţiei renale în insuficienţa cardiacă evidentă experimentală. J Am Soc Nephrol, 17, 2742-2747.

Centrul MD Anderson de la Universitatea din Texas. Studii clinice la MD Anderson Cancer Center (pagina web): www.clinicaltrials.org. Accesat 28 februarie 2010.

Zile, MR şi Brutsaert, DL (2002). Noi concepte în disfuncţia diastolică şi insuficienţa cardiacă diastolică: partea I: diagnostic, prognostic şi măsurători ale funcţiei diastolice. Circulation, 105, 1387-1393.

Vaitkevicius, PV, Lane, M., Spurgeon, H., et al. (2001). Un întrerupător de legături încrucişate are efecte susţinute asupra proprietăţilor arteriale şi ventriculare la maimuţele rhesus mai în vârstă. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 1171-1175.

Kass, DA, Shapiro, EP, Kawaguchi, M., et al. (2001). Compatibilitate arterială îmbunătăţită printr-un nou întrerupător avansat de reticulare a produsului final de glicaţie. Circulation, 104, 1464-1470.

Little, WC, Zile, MR, Kitzman, DW şi colab. (2005). Efectul clorurii de alagebriu (ALT-711), un nou întrerupător de reticulare a glucozei, în tratamentul pacienţilor vârstnici cu insuficienţă cardiacă diastolică. J Card Fail, 11, 191-195.

Satoh, N., Sato, T., Shimada, M., et al. (2001). Efectul lusitrop al MCC-135 este asociat cu îmbunătăţirea funcţiei reticulului sarcoplasmatic în muşchii ventriculari ai şobolanilor cu cardiomiopatie diabetică. J Pharmacol Exp Ther, 298, 1161-1166.

Zile, M., Gaasch, W., Little, W., şi colab. (2004). Un studiu de fază II, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, comparativ cu doza, al eficacităţii, tolerabilităţii şi siguranţei MCC-135 la subiecţii cu insuficienţă cardiacă cronică, clasa NYHA II/III (studiu MCC-135-GO1): justificare şi design. J Card Fail, 10, 193-199.

Sin, DD, Fitzgerald, F., Parker, JD, et al. (1999). Factori de risc pentru apneea de somn centrală şi obstructivă la 450 de bărbaţi şi femei cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med, 160, 1101-1106.

Javaheri, S., Parker, TJ, Liming, JD, et al. (1998). Apneea în somn la 81 de bărbaţi ambulatori cu insuficienţă cardiacă stabilă: tipuri şi prevalenţe, consecinţe şi prezentări ale acestora. Circulation, 97, 2154-2159.

Lanfranchi, PA, Somers, VK, Braghiroli, A., et al. (2003). Apneea centrală în somn în disfuncţia ventriculară stângă: prevalenţă şi implicaţii pentru riscul aritmic. Circulation, 107, 727-732.

Chan, J., Sanderson, J., Chan, W., şi colab. (1997). Prevalenţa respiraţiei tulburări de somn în insuficienţa cardiacă diastolică. Cufăr, 111, 1488-1493.

Somers, VK, White, DP, Amin, R., şi colab. (2008). Apneea în somn şi bolile cardiovasculare: o declaraţie ştiinţifică a Asociaţiei Americane a Inimii/Fundaţiei Americane de Cardiologie de la Consiliul Asociaţiei Americane de Inimă pentru Cercetarea presiunii arteriale ridicate, Comitetul de educaţie profesională, Consiliul pentru cardiologie clinică, Consiliul pentru accident vascular cerebral şi Consiliul pentru îngrijirea cardiovasculară. J Am Coll Cardiol, 52, 686-717.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficienţă cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557-1562.

Verdecchia, P., Schillaci, G., Guerrieri, M., et al. (1990). Modificări circadiene ale tensiunii arteriale şi hipertrofie ventriculară stângă în hipertensiunea esenţială. Circulation, 81, 528-536.

Spaak, J., Egri, ZJ, Kubo, T., şi colab. (2005). Activitatea nervilor simpatici musculari în timpul stării de veghe la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu şi fără apnee în somn. Hipertensiune arterială, 46, 1327-1332.

Fung, JW, Li, TS, Choy, DK şi colab. (2002). Apneea obstructivă severă în somn este asociată cu disfuncţia diastolică a ventriculului stâng. Cufăr, 121, 422-429.

Shivalkar, B., Van De Heyning, C., Kerremans, M., et al. (2006). Sindromul de apnee obstructivă în somn: mai multe informaţii despre alterările cardiace structurale şi funcţionale şi efectele tratamentului cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii. J Am Coll Cardiol, 47, 1433-1439.

Arias, MA, Garcia-Rio, F., Alonso-Fernandez, A., et al. (2005). Sindromul de apnee obstructivă în somn afectează funcţia diastolică a ventriculului stâng: efectele presiunii nazale continue pozitive în căile respiratorii la bărbaţi. Circulation, 112, 375-383.

Lohmeier, TE, Lohmeier, JR, Haque, A., et al. (2000). Baroreflexele previn retenţia de sodiu indusă neuronal în hipertensiunea cu angiotensină. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 279, R1437-R1448.

Lohmeier, TE, Lohmeier, JR, Warren, S., şi colab. (2002). Activarea susţinută a căii baroreceptoare centrale în hipertensiunea angiotensinei. Hipertensiune arterială, 39, 550-556.

Lohmeier, TE, Dwyer, TM, Irwin, ED, et al. (2007). Activarea prelungită a baroreflexului elimină hipertensiunea indusă de obezitate. Hipertensiune arterială, 49, 1307-1314.

Lohmeier, TE, Warren, S. şi Cunningham, JT (2003). Activarea susţinută a căii baroreceptoare centrale în hipertensiunea obezităţii. Hipertensiune arterială, 42, 96-102.

Lohmeier, TE (2001). Sistemul nervos simpatic şi reglarea presiunii arteriale pe termen lung. Am J Hypertens, 14, 147S-154S.

Sica, DA, & Lohmeier, TE (2006). Activarea baroreflexă pentru tratamentul hipertensiunii arteriale: principii şi practică. Expert Rev Med Devices, 3, 595-601.

Filippone, JD şi Bisognano, JD (2007). Stimularea baroreflexă în tratamentul hipertensiunii arteriale. Curr Opin Nephrol Hypertens, 16, 403-408.

Bisognano, JD, de Leeuw, P., Bach, DS, et al. (2008). Structura şi funcţia cardiacă îmbunătăţită în insuficienţa cardiacă în stadiu incipient cu tratament cronic folosind un dispozitiv implantabil: rezultate din studiile europene şi din Statele Unite ale sistemului Rheos. J Card Fail, 14(6S), S48.

Scheffers, I., Schmidli, J., Kroon, AA, şi colab. (2009). Reducerea susţinută a tensiunii arteriale prin terapia hipertensiunii baroreflex cu un sistem implantat cronic: date de 2 ani din studiul Rheos DEBuT-HT la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă. J Hypertens, 26 (Suppl 1), S19.

Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., şi colab. (2009). Denervarea simpatică renală pe bază de cateter pentru hipertensiune arterială rezistentă: un studiu de cohortă multicentric privind siguranţa şi dovada principiului. Lancet, 373, 1275-1281.

Bell, SP, Nyland, L., Tischler, MD, şi colab. (2000). Modificări ale factorilor determinanţi ai sucţiei diastolice în timpul tahicardiei de stimulare. Circ Res, 87, 235-240.

Cheng, CP, Freeman, GL, Santamore, WP şi colab. (1990). Efectul condiţiilor de încărcare, a stării contractile şi a frecvenţei cardiace asupra umplerii diastolice a ventriculului stâng la câinii conştienţi. Circ Res, 66, 814-823.

Firstenberg, MS, Smedira, NG, Greenberg, NL, şi colab. (2001). Relaţia dintre gradienţii precoce de presiune intraventriculară diastolică, un indice de recul elastic şi îmbunătăţirea funcţiei sistolice şi diastolice. Circulation, 104(12, Suppl. 1), I-330-I-335.

Little, WC (2005). Disfuncţia diastolică dincolo de distensibilitate: efecte adverse ale dilataţiei ventriculare. Circulation, 112, 2888-2890.

Feld, Y., Dubi, S., Reisner, Y., et al. (2006). Strategii viitoare pentru tratamentul insuficienţei cardiace diastolice. Acute Card Care, 8, 13-20.

Little, WC, Schwammenthal, E., Dubi, S., şi colab. (2007). Siguranţa unei noi abordări bazate pe dispozitiv pentru tratarea insuficienţei cardiace diastolice. J Card Fail, 13 (Supliment 6), S120.

Elami, A., Sherman, A., Lak, L., et al. (2008). Evaluarea eficacităţii unei noi abordări bazate pe dispozitiv pentru tratarea insuficienţei cardiace diastolice. J Card Fail, 14 (Supliment. 6S), 46.

Hori, M., Kitabatake, A., Tsutsui, H., şi colab. (2005). Motivaţia şi proiectarea unui studiu randomizat pentru a evalua efectele beta-blocantelor în insuficienţa cardiacă diastolică; Studiu japonez privind insuficienţa cardiacă diastolică (J-DHF). J Card Fail, 11, 542-547.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). Actualizare focalizată din 2009 încorporată în Ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace la adulţi: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internaţională pentru Transplant de Inimă şi Plămân. Tiraj, 119, e391-e479.

CAPITOLUL 49

# Insuficienţă cardiacă la populaţii speciale

Mathew Maurer, Eileen M. Hsich, Ileana L. Pina şi Anne L. Taylor

Variabilele populaţiei de rasă sau etnie, sex şi vârstă influenţează semnificativ expresia insuficienţei cardiace. Prevalenţa, incidenţa, profilul de risc, cauzele şi rezultatele insuficienţei cardiace sunt toate afectate de aceste variabile. Registrele, studiile de cohortă longitudinale şi bazele de date administrative sunt surse din ce în ce mai importante de informaţii despre efectele acestor variabile. Diferenţele potenţiale de răspuns la terapii în aceste grupuri, în schimb, nu sunt bine caracterizate din cauza reprezentării slabe în studiile clinice randomizate. Astfel, recomandările terapeutice nu sunt, cu rare excepţii, specifice acestor categorii, iar terapiile sunt aplicate universal.

## RASĂ SAU ETNICĂ ŞI INSUFICIENTĂ CARDIACA

Luând în considerare efectele rasei sau ale etniei asupra insuficienţei cardiace, este important să ţineţi cont de câteva concepte cheie. Rasa, etnia şi descendenţa geografică pot include unele grupări de caracteristici genetice comune, dar includ, de asemenea, factori sociali, de mediu şi de stil de viaţă care pot avea un efect uriaş asupra sănătăţii cardiovasculare.1 În unele cazuri, etnia este determinată doar de o limbă comună (de exemplu, spaniola), în care originea populaţiei variază semnificativ în cadrul grupului (de exemplu, descendenţii afro-caraibieni şi hispanicii din America Centrală, din America de Nord şi din America Centrală). hispanici şi descendenţă europeană pentru hispanicii din Argentina). Populaţiile asiatice sunt la fel de diverse, iar starea de sănătate a populaţiilor hispanice şi asiatice poate varia în funcţie de momentul imigraţiei şi amestecul rasial. Astfel, deşi modelele de boală în cadrul grupurilor de populaţie rasială/etnică ar trebui investigate, acestea nu sunt variabile simple.1 Au fost colectate mai multe date privind comparaţiile insuficienţei cardiace la populaţiile afro-americane şi albe decât pentru alte grupuri rasiale sau etnice. Studiile de cohortă şi bazele de date includ o gamă mai largă de subiecţi în funcţie de rasă şi etnie, dar subgrupurile etnice sunt rareori incluse sau analizate chiar şi post-hoc în studiile clinice randomizate şi, prin urmare, datele specifice tratamentului sunt în mare parte absente. Astfel, înţelegerea adevăratului rol pe care rasa şi etnia îl joacă în insuficienţa cardiacă necesită un studiu mai amplu şi o mai bună includere în studiile clinice.

### Caracteristici clinice în funcţie de rasă sau etnie

Factorii majori de risc pentru insuficienţa cardiacă sunt enumeraţi în Tabelul 49-1,2, iar prevalenţa insuficienţei cardiace în funcţie de sex şi rasă sau etnie este enumerată în Tabelul 49-2.2 Ratele anuale ale evenimentelor noi de insuficienţă cardiacă la 1000 de persoane pe grupe de vârstă sunt enumerate în Tabelul 49-3 (vezi şi Capitolul 22).

Insuficienţa cardiacă apare la vârste mai fragede la populaţiile afro-americane decât la populaţiile albe3-4 şi este asociată mai frecvent cu hipertensiunea arterială şi diabetul decât

cu boala cardiacă ischemică.5-8 Pacienţii afro-americani au fost, de asemenea, observaţi că au o boală mai avansată la prima evaluare, niveluri mai scăzute de norepinefrină şi o tendinţă către o activitate mai scăzută a reninei plasmatice decât alte grupuri rasiale de pacienţi cu insuficienţă cardiacă mai mare decât alte grupuri rasiale de insuficienţă cardiacă. şi boli renale; ratele cardiomiopatiei ischemice sunt intermediare între populaţiile albe non-hispanice şi populaţiile afro-americane.10



**TABEL 49—1 I Factori de risc pentru insuficienţa cardiacă, în funcţie de sex şi de rasă sau etnie**

NHANES, Sondaj Naţional de Sănătate şi Nutriţie -

Adaptat după Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Statistici privind bolile de inimă şi accident vascular cerebral - actualizare 2009: un raport al Comitetului de statistică al Asociaţiei Americane a Inimii şi al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral. Tiraj 2009;119(3):e21-e181.

**Insuficienţă cardiacă la populaţii speciale**

CH 49

Diferenţele rasiale în răspunsul la tratamentul medicamentos pentru insuficienţa cardiacă

Eficacitatea tratamentelor farmacologice în subgrupurile rasiale sau etnice este controversată, în parte, deoarece au existat puţine studii clinice randomizate pentru tratamentul insuficienţei cardiace care au prespecificat o analiză de subgrup a rezultatelor în funcţie de rasă sau etnie şi au inclus, de asemenea, un număr suficient de subiecţi pentru o analiză statistică semnificativă. Cu toate acestea, concluziile analizelor retrospective sugerează că pot exista diferenţe între populaţiile afro-americane şi albe ca răspuns la o anumită farmacoterapie pentru insuficienţa cardiacă, dar există puţine date pentru populaţiile hispanice şi asiatice în comparaţii ale rezultatelor tratamentelor specifice.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Datele reunite din studiile de prevenire şi tratament ale Studiilor privind disfuncţia ventriculară stângă (SOLVD)22 au arătat că terapia cu enalapril a fost asociată cu o reducere semnificativă a riscului de spitalizare pentru insuficienţă cardiacă în rândul pacienţilor albi, dar nu şi în rândul pacienţilor afro-americani (vezi capitolul 45). Pacienţii afro-americani desemnaţi aleatoriu pentru a primi enalapril au avut cu 7,9 mai multe spitalizări la 100 de persoane pe an de urmărire decât pacienţii albi comparaţi.23 Analiza bazei de date din studiul de prevenire şi tratament SOLVD nu a evidenţiat nicio diferenţă semnificativă în riscul de deces asociat cu tratamentul cu enalapril în Africa.

Pacienţii americani şi pacienţi albi potriviţi22, deşi pacienţii afro-americani au avut în general rate mai mari de mortalitate de orice cauză şi rate mai mari de mortalitate prin insuficienţa pompei.22 La pacienţii albi trataţi cu enalapril, s-au observat reduceri semnificative atât ale tensiunii arteriale sistolice (5 ± 17,1 mm Hg) cât şi ale tensiunii arteriale diastolice (3,6 ± 10,6 mm Hg) la subiecţii afro-americani, dar nu s-a observat o scădere similară a tensiunii arteriale. Cu toate acestea, atât în SOLVD

Studiile de prevenire şi tratament, subiecţii afro-americani au fost expuşi unui risc mai mare de mortalitate de orice cauză, deces din cauza insuficienţei pompei şi accident vascular cerebral sau embolie pulmonară, în ciuda faptului că atât subiecţii afro-americani, cât şi subiecţii albi au primit tratament standardizat.23 O analiză post-hoc a rezultatelor de prevenire SOLVD numai24 a demonstrat că enalaprilul a întârziat progresia disfuncţiei VS asimptomatice.

**TABELUL 49—3 Ratele anuale ale noilor evenimente de insuficienţă cardiacă, în funcţie de vârstă, sex şi rasă (la 1000 de persoane)**

**Negru**

De la Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Statistici privind bolile de inimă şi accident vascular cerebral - actualizare 2008: un raport al Comitetului de statistică al Asociaţiei Americane a Inimii şi al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral. Tiraj 2008;117(4):e25-e146.

la insuficienţa cardiacă simptomatică atât la subiecţii afro-americani, cât şi la subiecţii albi. Cu toate acestea, în ciuda faptului că enalapril a produs reduceri relative comparabile ale riscului de apariţie a insuficienţei cardiace simptomatice, diferenţele în magnitudinea iniţială a riscului au fost astfel încât subiecţii afro-americani desemnaţi aleatoriu să primească enalapril au rămas cu un risc mai mare de progresie spre insuficienţă cardiacă clinică decât subiecţii albi desemnaţi aleatoriu pentru a primi placebo. Diferenţele dintre subiecţii afro-americani şi cei albi în ceea ce priveşte riscul de progresie a disfuncţiei asimptomatice ale VS au rămas după ajustări pentru potenţialele factori de confuzie, inclusiv fracţia de ejecţie, clasa New York Heart Association (NYHA), nivelul de sodiu seric şi originea disfuncţiei VS (Figura 49-3).24

Fl-Blockers (vezi capitolul 46)

Câteva studii mari multicentrice au dovedit efectele benefice ale p-blocantelor în insuficienţa cardiacă25; totuşi, toate au inclus doar un număr mic de subiecţi afro-americani, iar analizele după etnie au fost post-hoc.26-28 Cu toate acestea, aceste analize post-hoc au evidenţiat o tendinţă ca carvedilolul şi metoprololul să aibă un efect benefic la pacienţii afro-americani. Prin urmare, în ciuda numărului mic de subiecţi afro-americani din studii şi a eşecului raporturilor de risc de a atinge semnificaţia statistică, aceşti p-blocante sunt recomandaţi pentru toţi pacienţii fără distincţie de rasă.

În Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST), singurul studiu prospectiv stratificat în funcţie de rasă (afro-american sau alb), p-blocantul bucindolol a redus semnificativ riscul de deces sau spitalizare în rândul pacienţilor albi, dar a fost asociat cu o creştere nesemnificativă a riscului de evenimente clinice grave la pacienţii afro-americani29 (Figura 49-4). Prin urmare, beneficiile la pacienţii afro-americani pot fi specifice unor p-blocante, dar nu şi altora.

Dinitrat de izosorbid Plus Hidralazina

Analizele retrospective ale primului şi celui de-al doilea studiu de insuficienţă cardiacă cu vasodilatator (V-HeFT I şi II)30-31 (în care 28% până la 30% dintre subiecţi au fost afro-americani) au sugerat diferenţe rasiale între subiecţii afro-americani şi albi ca răspuns la tratament. observat la subiecţii afro-americani, dar nu şi la pacienţii albi trataţi cu dinitrat de izosorbid plus hidralazină. În comparaţiile V-HeFT II ale enalaprilului

şi combinaţia dinitrat de izosorbid plus hidralazină, un avantaj de supravieţuire al enalaprilului a fost observat numai la pacienţii albi; nu s-a observat niciun avantaj de supravieţuire al enalaprilului faţă de dinitratul de izosorbid plus hidralazină la pacienţii afro-americani. Deşi acestea au fost analize retrospective ale unui număr mic de subiecţi şi interacţiunea dintre rasă şi tratament nu a fost semnificativă, aceste constatări au sugerat că ar putea exista diferenţe de răspuns între cele două grupuri.

Studiul African-American Heart Failure Trial (A-HeFT) a testat ipoteza derivată din analizele retrospective ale studiilor V-HeFT: că adăugarea combinatului de dinitrat de izosorbid plus hidralazină la blocarea neurohormonală de fond ar îmbunătăţi rezultatele insuficienţei cardiace la pacienţii afro-americani cu fracţii de ejecţie scăzute şi simptome avansate. rezultatele au furnizat singurele date din studiile clinice ale acestei strategii de tratament la femei.33 Deşi pacienţii din ambele condiţii ale studiului au fost bine trataţi cu blocaj neurohormonal de fond şi au existat unele diferenţe clinice iniţiale între bărbaţi şi femei, nu au existat diferenţe în medicamentele de bază pentru insuficienţa cardiacă. bărbaţi şi femei cu insuficienţă cardiacă avansată8-10-13 (Figura 49-5). Modul în care această terapie afectează alte populaţii necesită teste suplimentare.

Revizuirea studiilor clinice cu alte medicamente pentru diferenţele de rezultate în funcţie de rasă sau etnie arată că au fost incluse doar un număr extrem de mic de minorităţi rasiale sau etnice şi nu permite să se tragă concluzii cu privire la tratamentul după rasă. În studiile privind blocanţii receptorilor de angiotensină (BRA), pacienţii afro-americani au reprezentat 2% dintre subiecţi în Evaluarea Losartanului la Vârstnici (ELITE)34; 4% în Candesartan in Heart Failure Assessment in Reduction of Mortality (CHARM), în care 6,9% au fost identificaţi ca „altele" fără specificaţii suplimentare35-38; şi 7,0% în Valsartan in Heart Failure Trial (Val-HeFT), în care 2,6% au fost identificaţi ca „altele".39 În studiile cu antagonişti de aldosteron, pacienţii afro-americani au reprezentat

1% dintre subiecţii din Studiul de eficacitate şi supravieţuire a insuficienţei cardiace post-infarctul miocardic acut Eplerenone (EPHESUS)40 şi 14% dintre subiecţii non-albi (dar nu

caracterizaţi în continuare) în Studiul de evaluare randomizat al aldactonei (RALES).41 Număr similar scăzut de minorităţi au fost incluse în studiile de testare a utilităţii cardio-fibrilatoare implantabile. (ICD)42,43 şi stimulatoare cardiace pentru terapia de resincronizare cardiacă (CRT)44, precum şi în registrele care urmăresc utilizarea acestor dispozitive.45

În prezent, cu excepţia unei recomandări pozitive pentru utilizarea nitraţilor şi a hidralazinei la pacienţii afro-americani,46 nu există date care să susţină diferenţe în utilizarea terapiilor pentru insuficienţă cardiacă în funcţie de grupurile rasiale sau etnice.

INSUFICIENTIA CARDIACA LA POPULATIILE VARSTANI

Caracteristici clinice

Insuficienţa cardiacă este în principal o tulburare a adulţilor în vârstă; prevalenţa şi ratele de incidenţă cresc dramatic odată cu vârsta. Din cei peste 5 milioane de adulţi cu insuficienţă cardiacă în

PRIMUL HF

**FIGURA 49-5 Rezultate clinice în studiul African American Heart Failure Trial (A-HeFT). A, Componentele scorului compus în A-HeFT. B, Efectul dinitratului de izosorbid în doză fixă plus hidralazină asupra mortalităţii în A-HeFT. IC, insuficienta cardiaca; ISDN/HYD, dinitrat de izosorbid plus hidralazină; QOL, calitatea vieţii. (Modificat din Taylor AL, Ziesche S, Yancy C şi colab. Combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 2004;351:2049-2057.)**

în Statele Unite, 50% au cel puţin 75 de ani. Insuficienţa cardiacă este principala cauză de internare în spital în rândul adulţilor în vârstă şi principala cauză de readmisie în 30 de zile de la externare.47 În Framingham Heart Study, incidenţa insuficienţei cardiace a crescut de la o rată de 2 la 3 la 1000 în populaţia mai mică de 65 de ani la 9 până la 12 la 12 la 1000 dintre cei cu vârsta de 65 de ani sau mai mult. Rata de incidenţă în populaţia „cea mai în vârstă" (cei >85 de ani) a fost de peste douăzeci de ori mai mare în rândul femeilor şi de peste zece ori mai mare la bărbaţi decât la cei mai tineri de 55 de ani.48 În Studiul de Sănătate Cardiovasculară, prevalenţa insuficienţei cardiace în rândul femeilor a crescut de la 4,1% la 70 de ani la 14,3% la 85 de ani; în rândul bărbaţilor la aceleaşi vârste, a crescut de

la 7,8% la 18,4%.49 Prevalenţa şi incidenţa insuficienţei cardiace sunt similare la populaţiile albe şi afro-americane mai în vârstă.

Factorii de risc importanţi pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace la populaţia în vârstă includ vârsta; genul masculin; şi prezenţa bolii cardiace ischemice, a hipertensiunii sistolice, a presiunii crescute a pulsului, a diabetului zaharat, a bolilor pulmonare cronice, a disfuncţiei renale, a fibrilaţiei atriale, a hipertrofiei VS şi a obezităţii.49-50 Dintre acestea, hipertensiunea sistolica are cel mai mare risc atribuit populaţiei, în special în rândul femeilor, pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace.49.

Pacienţii mai în vârstă prezintă o predispoziţie specială pentru a dezvolta insuficienţă cardiacă cu funcţie sistolica VS păstrată sau fracţiune de ejecţie normală (HFNEF). Rapoartele bazate pe populaţie din mai multe studii sugerează că 50% sau mai mult dintre pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă au HFNEF şi că proporţia creşte odată cu înaintarea în vârstă. Astfel, profilul persoanei în vârstă tipice cu insuficienţă cardiacă în populaţia generală contrastează cu cel al pacienţilor de vârstă mijlocie înscrişi în studiile de insuficienţă cardiacă sau în clinicile de referinţă de specialitate pentru insuficienţă cardiacă.

Fiziopatologia

Caracteristicile fiziopatologice ale insuficienţei cardiace diferă între adulţii în vârstă şi cei mai tineri, deoarece rezerva cardiovasculară scade odată cu îmbătrânirea normativă.51,52 Modificările legate de vârstă în alte sisteme de organe pot afecta capacitatea adulţilor în vârstă de a compensa insuficienţa cardiacă şi pot altera răspunsul la agenţii farmacologici. Cauza insuficienţei cardiace cu fracţie de ejecţie redusă (HFREF) este legată de boala cardiacă ischemică mai des la adulţii mai în vârstă decât la pacienţii mai tineri. În plus, adulţii în vârstă au o rezistenţă vasculară sistemică mai mare, concentraţii mai mari de norepinefrină, niveluri mai ridicate de azot ureic şi creatinine şi rate mai mici de filtrare glomerulară decât adulţii mai tineri.53 Astfel, adulţii în vârstă cu HFREF au vasoconstricţie mai mare şi răspuns tocit al ritmului cardiac cu norepinefrina circulantă. Suprapunerea modificărilor normale ale îmbătrânirii asupra procesului de insuficienţă cardiacă sugerează că la niveluri echivalente de severitate clinică, insuficienţa cardiacă este mai avansată din perspectivă fiziopatologică la pacienţii în vârstă.

Diabetul, boala renală cronică, anemia şi obezitatea, care sunt afecţiuni comorbide comune la persoanele în vârstă cu HFNEF, sunt asociate cu tulburări de relaxare, modificări ale cuplării ventricular-vasculare odată cu vârsta şi un ventricul remodelat care este mai sensibil la supraîncărcarea de volum şi la efectele creşterii frecvenţei cardiace. Hipertensiunea sistolică severă este adesea prezentă în timpul exacerbărilor acute ale edemului pulmonar.54-56

Ratele de mortalitate prin insuficienţă cardiacă cresc odată cu vârsta şi sunt de trei ori mai mari la pacienţii cu vârsta cuprinsă între 65 şi 74 de ani decât la cei cu vârsta cuprinsă între 25 şi 54 de ani. În rândul persoanelor care locuiesc în comunitate cu insuficienţă cardiacă, care au între 65 şi 74 de ani, ratele mortalităţii pe 10 ani sunt de 50% în rândul femeilor şi

mai mult de 70% în rândul bărbaţilor. Pacienţii vârstnici care au fost internaţi cu insuficienţă cardiacă au rate de mortalitate şi mai mari, estimate la 33% la 1 an şi 70% la 5 ani.57 Ratele de mortalitate sunt uşor mai scăzute în rândul pacienţilor afro-americani decât în rândul pacienţilor albi şi puţin mai scăzute în rândul femeilor decât în rândul bărbaţilor. Predictorii mortalităţii la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă includ vârsta, sexul (mai rău la bărbați), spitalizarea recentă, diabetul zaharat, dilatarea VS și disfuncţia sistolică, boala cardiacă ischemică, insuficienţa renală, hiponatremia, consumul de oxigen de vârf redus şi panta crescută a ventilaţiei minute/producţia de dioxid de carbon în timpul efortului58,59.

Datele de la subiecţii vârstnici care locuiesc în comunitate cu insuficienţă cardiacă sugerează că cauza mortalităţii diferă între subiecţii cu o fracţie de ejecţie păstrată şi subiecţii cu o fracţie de ejecţie redusă. Dintre persoanele cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie conservată, 45% au supravieţuit, iar 43% dintre decese au avut cauze noncardiovasculare. Principala cauză de deces la subiecţii cu fracţie de ejecţie conservată a fost non-cardiovasculară (49%), în timp ce boala coronariană a fost cauza principală de deces (43%) la subiecţii cu fracţie de ejecţie redusă. După ajustare, fracţia de ejecţie conservată a fost asociată cu un risc mai scăzut de deces cardiovascular, dar nu cu deces de orice cauză.60 Astfel, subiecţii adulţi mai în vârstă cu insuficienţă cardiacă şi o fracţie de ejecţie conservată au mai puţine boli cardiovasculare înainte de deces şi sunt mai puţin probabil să moară din cauza tulburărilor cardiovasculare decât subiecţii cu fracţiune de ejecţie redusă.

Pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă prezintă intoleranţă cronică la efort, calitatea vieţii redusă, spitalizări frecvente,

CH 49

**Insuficienţă cardiacă la populaţii speciale**

şi costuri mari de îngrijire a sănătăţii. Pacienţii mai în vârstă cu insuficienţă cardiacă au, de asemenea, o rată ridicată de alte rezultate morbide (Tabelul 49-4), inclusiv accident vascular cerebral şi infarct miocardic. Este important că morbiditatea este similară la pacienţii fie cu HFREF, fie cu HFNEF (vezi capitolul 48). Intoleranţa la efort la pacienţii vârstnici cu HFNEF este la fel de severă ca şi la cei cu HFREF, iar scăderile calităţii vieţii sunt comparabile.61 Consumul maxim de oxigen, măsurat prin analiza gazelor expirate în timpul cicl-ergometriei, a fost similar la pacienţii cu HFNEF şi HFREF şi a fost semnificativ redus în comparaţie cu subiecţii de control sănătoşi.62

Diagnosticul insuficienţei cardiace este o provocare la adulţii în vârstă, care sunt mai susceptibili decât adulţii mai tineri de a avea alte afecţiuni care imită simptomele şi semnele insuficienţei cardiace. Un istoric de încredere poate fi mai dificil de obţinut din cauza disfuncţiei cognitive sau a deficienţei senzoriale; un membru al familiei, un îngrijitor sau un martor poate fi de mare ajutor în coroborarea istoricului pacientului. Prezentările atipice

sunt mai frecvente la adulţii în vârstă, la care insuficienţa cardiacă se poate manifesta prin somnolenţă, confuzie, dezorientare, slăbiciune, oboseală, tulburări gastro-intestinale sau insuficienţă de a prospera. Alte cauze potenţiale ale semnelor şi simptomelor insuficienţei cardiace trebuie confirmate sau excluse.63-64 Atât radiografia toracică, cât şi ecocardiografia au o specificitate mai scăzută pentru diagnosticarea insuficienţei cardiace la vârstnici din cauza modificărilor cronice ale parenchimului şi din cauza bolii pulmonare comorbide şi respectiv a prezenţei fracţiei de ejecţie normale, ceea ce poate contribui la incertitudinea diagnosticului.65

722 Terapie

I Scopurile terapiei la pacienţii adulţi în vârstă cu insuficienţă cardiacă includ ameliorarea simptomelor, îmbunătăţirea capacităţii funcţionale şi a calităţii vieţii, reducerea internărilor în spital şi prelungirea supravieţuirii. La pacienţii în vârstă, păstrarea independenţei CH 49 şi menţinerea unei calităţi satisfăcătoare a vieţii pot fi mai importante decât durata supravieţuirii.

Mai multe studii au confirmat eficacitatea unei abordări multidisciplinare a îngrijirii în reducerea spitalizărilor, îmbunătăţirea calităţii vieţii, reducerea costurilor totale şi, într-un studiu, creşterea duratei de supravieţuire. Multe dintre aceste studii au inclus pacienţi mai în vârstă, care sunt candidaţii ideali pentru îngrijire multidisciplinară. Un studiu controlat randomizat care a implicat pacienţi cu vârsta de 70 de ani şi peste a demonstrat o reducere cu 56% a reinternărilor de 90 de zile pentru insuficienţă cardiacă.

Studiul Perindopril la persoanele vârstnice cu insuficienţă cardiacă cronică (PEP-CHF) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, în care placebo a fost comparat cu perindopril la pacienţi cu vârsta de 70 de ani sau peste cu diagnostic de insuficienţă cardiacă, care au fost trataţi cu diuretice şi care prezentau dovezi ecocardiografice de disfuncţie diastolică (nu s-a îmbunătăţit rata perindoprilului). morbiditatea şi mortalitatea pe termen lung; cu toate acestea, a îmbunătăţit simptomele şi capacitatea de efort şi a redus spitalizările pentru insuficienţă cardiacă în primul an.67 În studiul Candesartan in Heart Failure Assessment in Reduction of Mortality (CHARM)-Preserved, candesartanul a redus, de asemenea, internările în spital, dar nu şi mortalitatea în rândul pacienţilor cu HFNEF. efortul fizic, losartanul, în comparaţie cu hidroclorotiazida, a redus substanţial tensiunea arterială sistolică şi presiunea pulsului în timpul efortului şi a îmbunătăţit capacitatea de efort şi calitatea vieţii. (în medie, 72 de ani; 60% femei) au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi irbesartan sau placebo. Caracteristicile pacientului au reflectat îndeaproape pe cele ale eşantioanelor bazate pe populaţie şi comunitare. Pe parcursul unei perioade de urmărire de 5 ani, acest studiu amplu nu a evidenţiat niciun efect semnificativ al irbesartanului asupra obiectivului primar al decesului şi al spitalizărilor cardiovasculare, numai asupra spitalizărilor cu insuficienţă cardiacă sau asupra obiectivelor secundare, cum ar fi calitatea vieţii (vezi capitolul 46).70

**Antagoniştii P-adrenergici reduc tensiunea arterială, promovează regresia hipertrofiei ventriculare şi măresc pragul ischemic, toate de importanţă teoretică în**

**HFNEF. În Studiul efectelor intervenţiei cu nebivolol asupra rezultatelor şi reinternei la vârstnicii cu insuficienţă cardiacă (SENIORS), 35% dintre subiecţi (vârsta medie, 76 de ani) au avut o fracţie de ejecţie de peste 35%. Printre cei cu o fracţie de ejecţie mai mică de 35 sau mai mare de 35%, nu a existat nicio diferenţă în efectele benefice observate ale terapiei cu P-blocante.71**

Studiul auxiliar Digitalis Investigation Group (DIG) a inclus 988 de pacienţi cu funcţie sistolică păstrată, dintre care majoritatea erau vârstnici. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică uşoară până la moderată, o fracţie de ejecţie care depăşeşte 45% şi ritm sinusal normal, care au primit inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi diuretice, digoxina nu a avut un efect global net asupra obiectivelor istoriei naturale, cum ar fi mortalitatea şi spitalizările pentru toate cauzele sau cauzele cardiovasculare.72

INSUFICIENTIA CARDIACA LA FEMEII

Caracteristici clinice

Mai mult de 40% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt femei.73 Prevalenţa insuficienţei cardiace creşte odată cu vârsta la ambele sexe.73 Femeile cu insuficienţă cardiacă au de două ori mai multe şanse de a avea HFNEF decât bărbaţii74-75, iar femeile cu HFREF tind să prezinte o fracţie de ejecţie a VS (FEVS) mai mare decât bărbaţii.74-75 Condiţiile comorbide diferă, de asemenea, între bărbaţi şi femei. Femeile cu insuficienţă cardiacă tind să aibă mai multă hipertensiune arterială, în timp ce fumatul şi boala coronariană sunt mai răspândite în rândul bărbaţilor.76 În studiul A-HeFT8, femeile afro-americane au avut mai multe şanse de a avea hemoglobină mai scăzută şi de a avea diabet, dar mai puţin probabil să aibă insuficienţă renală decât bărbaţii. Deşi boala coronariană este mai puţin frecventă, este un factor de risc atât de semnificativ încât femeile au mai multe şanse de a dezvolta insuficienţă cardiacă cu boala coronariană decât cu hipertensiune arterială. De exemplu, în studiul de urmărire epidemiologică a National Health and Nutrition Survey (NHANES) I, care a inclus 8098 de femei fără insuficienţă cardiacă, 27% aveau hipertensiune arterială şi doar 3% aveau boală coronariană, dar riscul relativ de a dezvolta insuficienţă cardiacă pentru femei era semnificativ mai mare dacă aveau boală coronariană (risc relativ, interval de încredere 8,5% [IC], 6 95,16; 9,8; P < 0,001) decât dacă aveau hipertensiune arterială (risc relativ, 1,51; IC 95%, 1,29 până la 1,77; P < 0,001).77 Diabetul zaharat este frecvent la ambele sexe (adică, 44%)74 şi este unul dintre cei mai puternici factori de risc suplimentar la femeile cu insuficienţă arterială coronariană mai frecventă78. femeile cu insuficienţă cardiacă acută decompensată, în timp ce boala pulmonară obstructivă cronică, boala vasculară periferică şi insuficienţa renală sunt mai frecvente la bărbaţi.74'75

Incidenţa insuficienţei cardiace ajustată în funcţie de vârstă este mai mare în rândul bărbaţilor decât în rândul femeilor; totuşi, bărbaţii cu insuficienţă cardiacă au o supravieţuire mai scurtă decât femeile.79'80 Adams şi asociaţii81 au descoperit că avantajul de supravieţuire feminin a apărut numai atunci când cauza insuficienţei cardiace a fost neischemică. Între 1979 şi 2000, incidenţa insuficienţei cardiace a crescut cu 8% (IC

95%, -5 până la -23) în rândul femeilor şi cu 3% (IC 95%, -11 până la -20) în rândul bărbaţilor, conform datelor din comitatul Olmsted, Minnesota,79 şi investigatorii Framingham Heart Study au raportat o creştere a incidenţei insuficienţei cardiace atât la femei, cât şi la bărbaţi11989. 99.80 Ambele cohorte de populaţie erau aproape exclusiv albi non-hispanici; astfel, nu sunt disponibile date comparabile detaliate despre femeile din minorităţi pentru aceste perioade de timp. În acele perioade de timp, ratele de mortalitate la 5 ani ajustate în funcţie de vârstă s-au îmbunătăţit pentru ambele sexe.79'80

Morbiditatea semnificativă este asociată cu insuficienţa cardiacă şi s-a dovedit că femeile au o calitate mai scăzută a vieţii decât bărbaţii, cu mai multă afectare a capacităţii funcţionale, 33'82 mai multe spitalizări pentru insuficienţă cardiacă, 73'74'82 şi mai multă depresie.83 Deşi femeile sunt mai susceptibile decât bărbaţii de a avea insuficienţă cardiacă cu funcţie sistolica VS păstrată, două studii observaţionale au demonstrat pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi rate similare de mortalitate. functia.84'85 Femeile au mai putina cardiomiopatie ischemica. Anchetatorii studiului CHARM au remarcat că diferenţele de sex în supravieţuire nu au fost în întregime explicate de funcţia sistolica VS sau de cauza insuficienţei cardiace; cu toate acestea, pentru ambele sexe, cardiomiopatia ischemică a conferit un prognostic mai rău.76

Cardiomiopatia peripartum este o cardiomiopatie unică specifică genului, definită ca dezvoltarea insuficienţei cardiace cu afectare a funcţiei sistolice în ultima lună de sarcină sau în decurs de 5 luni postpartum, fără boală cardiacă preexistentă sau cauză identificabilă (vezi capitolul 24).86 Incidenţa variază în funcţie de populaţia studiată, cu o apariţie estimată a factorilor de graviditate în Statele Unite ale Americii. vârsta maternă, descendenţă africană, paritate mare, sarcină gemelară, utilizarea agenţilor tocolitici şi statut socio-economic scăzut.87 Aproximativ jumătate dintre pacienţii cu cardiomiopatie peripartum îşi revin funcţia sistolica normală în decurs de 6 luni.88 Alte 20% se deteriorează şi fie mor sau necesită transplant de inimă. functia sistolica au FEVS mai mare la

În baza de date SOLVD, dintre pacienţii cu afectare a funcţiei sistolice ale VS, femeile au avut mai multe şanse decât bărbaţii să aibă edem dependent, distensie venoasă jugulară şi un galop S3. în ceea ce priveşte frecvenţa simptomelor şi semnelor de insuficienţă cardiacă.74 Cu toate acestea, ADHERE a inclus pacienţi internaţi pentru decompensare acută, în timp ce SOLVD a implicat pacienţi cu simptome cronice. În cadrul ADHERE, pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolica păstrată au avut mai multe şanse să fie femei, mai în vârstă şi hipertensivi. Conform bazelor de date Framingham şi Olmsted County, mai multe femei decât bărbaţi au insuficienţă cardiacă cu funcţie VS păstrată.94,95.

Terapie

Femeile spitalizate cu insuficienţă cardiacă primesc, în general, medicamente pentru insuficienţă cardiacă în rate similare cu bărbaţii, dar pacienţii vârstnici sunt mai puţin susceptibili de a primi terapia recomandată de ghid.96-98 Deşi femeile au fost incluse în studii clinice randomizate în număr mai mare decât minorităţile în general, ele au fost,

totuşi, semnificativ subreprezentate şi nu au fost efectuate boli specifice sexului; astfel, ghidurile de tratament bazate pe dovezi pentru terapia insuficienţei cardiace46,99 nu sunt specifice sexului. Analizele post-hoc şi meta-analizele studiilor clinice randomizate ale femeilor în studiile privind insuficienţa cardiacă sunt revizuite după cum urmează.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (vezi capitolul 45)

O meta-analiză a 30 de studii asupra inhibitorilor ECA, care a inclus un total de 1587 de femei cu insuficienţă cardiacă, a demonstrat o tendinţă de îmbunătăţire a supravieţuirii în rândul subiecţilor care au luat inhibitori ECA în comparaţie cu cei care nu iau medicamentul (13,4% faţă de 20,1%) şi o tendinţă favorabilă a obiectivului combinat de supravieţuire şi spitalizare în grupul de femei care iau inhibitor de ECA (20,2% vs. 29,5%).100 O altă metaanaliză care a implicat 2373 de femei a demonstrat tendinţe similare29 (Figura 49-6, Tabelul 49-5). Cu toate acestea, ambele meta-analize au avut intervale largi de încredere care au depăşit linia identităţii.

Blocanţi ai receptorilor de angiotensină (vezi capitolul 45)

Datele specifice sexului pentru ARB sunt limitate. Studiul CHARM-Alternative (ARB pentru pacienţii cu intoleranţă la un inhibitor ECA) şi studiul CHARM-Added (ARB adăugat la un inhibitor ECA) au inclus 1188 de femei cu insuficienţă cardiacă funcţională NYHA clasa II până la clasa IV cu LVEF de 40% sau mai mică; datele cumulate au arătat că candesartanul a redus obiectivul combinat al decesului cardiovascular sau al spitalizării pentru insuficienţă cardiacă la femei.38 În CHARM-Overall,101 reducerile obiectivului combinat au fost aceleaşi pentru bărbaţi şi femei (Figura 49-7).

^-Blocante (vezi capitolul 46)

Meta-analizele post-hoc ale terapiei cu p-blocante au sugerat că aceşti agenţi sunt la fel de benefici la femeile cu insuficienţă cardiacă ca şi la bărbaţi, în ciuda numărului mic de femei participante la fiecare studiu (Tabelul 49-6).

Atât în studiul american Carvedilol Heart Failure Study102, cât şi în studiul Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS), carvedilolul a redus obiectivul combinat de deces şi spitalizare la femeile din studiu.

În mod similar, în cel de-al doilea studiu european privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol (CIBIS II), bisoprololul a îmbunătăţit supravieţuirea la cele 515 femei.103 În schimb, în studiul de intervenţie randomizat cu eliberare prelungită cu metoprolol în insuficienţa cardiacă (MERIT-HF), succinatul de metoprolol nu a produs nicio supravieţuire.

beneficiu la femei (6,9% vs. 7,5%, nesemnificativ), dar a redus spitalizările pentru insuficienţă cardiacă cu 42% (P = 0,021).104 A produs o reducere şi mai dramatică (72%) a spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă (0,54 vs. 0,15; P = 0,0004) în subgrupul de femei cu 25% FEF%104.

Antagonişti de aldosteron

Analiza post-hoc de subgrup a celor doi antagonişti aldosteronului a evidenţiat un beneficiu similar legat de mortalitate pentru bărbaţii şi femeile cu insuficienţă cardiacă sistolică atât în Studiul randomizat de evaluare cu Aldactone (RALES), cât şi în Studiul de supravieţuire şi eficacitate a insuficienţei cardiace post-infarctul miocardic acut Eplerenone (EPHESUS)40,41.

Dinitrat de izosorbid Plus Hidralazina

Datele originale care susţin utilizarea acestei combinaţii au fost obţinute din studii care au inclus doar bărbaţi.30,31 În A-HeFT, combinaţia de dinitrat de izosorbid şi hidralazină a fost adăugată la un regim de inhibitori ai ECA sau ARB şi p-blocante.

**TABELUL 49-5 I Efectul inhibitorilor ECA asupra mortalităţii, în funcţie de sex**

0,6 0,7 0,8 0,9 1,0 1,1 1,2 1,3

Candesartan mai bine Placebo mai bine

Raportul de pericol

**TABELUL 49-6 I Efectul p-blocantelor asupra mortalităţii, în funcţie de sex**

CI, interval de încredere; CIBIS, Studiu privind insuficienţa cardiacă BIsoprolol; COPERNICUS, CarvedilOl Prospective Randomized Cumulative Survival; MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Studiu de intervenţie randomizat în insuficienţa cardiacă congestivă; US Carvedilol HF, US Carvedilol Heart Failure Study.

De la Shekelle P, Rich M, Morton S, et al. Eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi a beta-blocantelor în gestionarea disfuncţiei sistolice ventriculare stângi în funcţie de rasă, sex şi starea diabetică. J Am Coll Cardiol 2003;41:1529-1538.

la 1050 de pacienţi afro-americani auto-identificaţi (dintre care 420 femei) care aveau insuficienţă cardiacă funcţională clasa III sau IV NYHA. S-au observat beneficii semnificative de supravieţuire atât pentru femei (raport de risc, 0,33; IC 95%, 0,16 la 0,71; P = 0,003), cât şi pentru bărbaţi (raport de risc, 0,79; IC 95%, 0,46 la 1,35; P = 0,385), fără interacţiune semnificativă a tratamentului în funcţie de sex. O reducere semnificativă şi similară a spitalizărilor cu insuficienţă cardiacă a fost observată şi la bărbaţi şi la femei.33

Digoxină

Pe baza unei analize post-hoc de subgrup a studiului DIG,105-106 a existat o îngrijorare iniţială cu privire la creşterea mortalităţii (raportul de risc ajustat, 1,23; IC 95%, 1,02 la

1,47) la femeile cu insuficienţă a funcţiei sistolice, care nu a fost observată la bărbaţi (raportul de risc ajustat, 0,92-1,085%). Creşterea mortalităţii a fost presupusă atribuibilă toxicităţii digoxinei, în măsura în care riscul de deces a crescut la niveluri serice mai mari de medicament. Nivelurile de droguri între 1,2 şi 2,0 ng/mL au fost asociate cu o mortalitate crescută (raţia de risc, 1,33; IC 95%, 1,001 la 1,76; P = 0,049); nivelurile cuprinse între 0,5 şi 0,9 ng/mL au fost considerate sigure atât pentru femei, cât şi pentru bărbaţi (hazard ratio, 0,8), pe baza rezultatelor unei analize retrospective.107 În studiile actuale, digoxina este utilizată mai puţin la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă decât în studiile anterioare.

Resincronizare cardiacă (vezi capitolul 47)

Puţine studii au raportat date specifice sexului, dar se pare că CRT este benefică atât pentru femei, cât şi pentru bărbaţi. În studiul Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION), care a inclus 299 de femei, femeile cu CRT au avut o reducere mai mare a obiectivului combinat al mortalităţii totale sau al spitalizării pentru orice cauză.

decât femeile cărora li sa administrat numai terapie medicală.108 Analiza retrospectivă a datelor Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF), care includea statistici de la 215 femei, a sugerat că CRT este preferabilă terapiei medicale singure la femei pentru obiectivul combinat al mortalităţii totale şi al spitalizării pentru evenimente cardiovasculare majore. În studiul Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION), mai multe femei au avut un bloc de ramură stângă, dar au fost mai puţin probabil să aibă un stimulator biventricular la momentul iniţial.109

Defibrilator-cardioverter implantabil (vezi capitolul 47)

Recomandările pentru ICD-uri pentru prevenirea morţii subite se bazează pe rezultatele multor studii multicentrice, dar puţine studii au furnizat date adecvate specifice sexului.108-110 Analizele limitate post-hoc disponibile pentru femeile cu un ICD nu demonstrează clar un beneficiu legat de mortalitate.107-108-110 În Sudden Cardiac Death Trial, care a inclus funcţia HeartD-HelureFT2 (SCD-3) Insuficienţă cardiacă clasa II sau III NYHA cu FEVS de 35% sau mai mică (cardiomiopatie ischemică şi nonischemică), beneficiile unui ICD nu au fost clare, deşi studiul nu a fost capabil să detecteze diferenţele de sex (pentru femei: hazard ratio, 0,96; 95% CI, 0,58 până la 1,61). În studiul II de implantare automată a defibrilatorului multicentric (MADIT II), care a inclus 119 femei cu cardiomiopatie ischemică şi FEVS de 30% sau mai mică, a existat o tendinţă nesemnificativă către rate mai scăzute de mortalitate în rândul femeilor cu ICD (raport de risc ajustat, 0,57; P = 0,132), ceea ce sugerează că pacienţii cu acest subgrup este beneficiu cardiopat. Cu toate acestea, această analiză a fost limitată de un număr insuficient de femei participante.111 O meta-analiză a rezultatelor terapiei ICD la femei112 a sugerat că nu a existat niciun beneficiu pentru femeile cu această terapie. Este de remarcat, totuşi, că femeile care au îndeplinit criteriile pentru implantarea ICD au fost semnificativ mai puţin probabil să primească ICD decât bărbaţii.45,112 Din cauza numărului scăzut de femei în studiile clinice

şi a ratelor mai scăzute de utilizare a ICD-urilor în rândul femeilor, datele nu susţin utilizarea specifică sexului a acestui dispozitiv.

Dispozitiv de asistenţă ventriculară (vezi capitolul 56)

Tehnica chirurgicală de implantare a dispozitivelor de asistenţă ventriculară (VAD) nu diferă între bărbaţi şi femei; cu toate acestea, femeile mici au opţiuni VAD limitate, deoarece aceste dispozitive necesită o suprafaţă corporală minimă pentru a se potrivi corect. HeartMate II relativ nou (Tho- ratec Corp., Pleasanton, CA), un dispozitiv cu flux continuu, este mai mic şi poate fi implantat mai uşor la femei.

Datele privind rezultatele VAD cu privire la diferenţa dintre femei şi bărbaţi rămân limitate.113,114 Un studiu a arătat că femeile au avut mai multe şanse decât bărbaţii să necesite un VAD pe partea dreaptă după implantarea unui VAD pe partea stângă, dar studiul a inclus puţine participante de sex feminin, iar datele pre-implantare VAD nu au fost analizate. Supravieţuirea după implantarea VAD a fost cel mai bine corelată cu gradul de severitate medicală înainte de implantarea VAD şi nu cu sexul.114 HeartMate II permite implantarea mai multor VAD la femei şi va permite analiza datelor într-o manieră prospectivă mai consecventă, deoarece va fi adăugată la Registrul Interagenţie pentru Circulaţie Asistată Mecanică al Institutului Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui (VADINTERCS). Cu toate acestea, un risc mai mare de sângerare a fost descris şi la femeile cu HeartMate II. În plus, femeile au avut o şansă cu 31% mai mare de mortalitate la un an.

Transplant de inimă (vezi capitolul 54)

În Statele Unite, în 2007, femeile au donat 28% din inimile disponibile şi au primit 26% din transplanturi de inimă. Conform datelor Reţelei Unite de Partajare a Organelor (UNOS)

**TABELUL 49—7 Factori de risc pentru mortalitate în decurs de 10 ani de la transplant (iulie 1994 până în iunie 1998)**

**95% încredere**

donator feminin

Adaptat după Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. Registrul Societăţii Internaţionale pentru Transplant de Inimă şi Plămân: al douăzeci şi şaselea raport oficial de transplant de inimă pentru adulţi — 2009. J Heart Lung Transplant 2009;28:1007-1022,)

3

o'

3

(/)

din 1997 până în 2004, ratele generale de supraviețuire după transplant au fost puțin mai slabe la femei (86% la 1 an, 76% la 3 ani, 68% la 5 ani) decât la bărbați (88%, 79% și, respectiv, 72%). 2002 până în 2007, o femeie care primește o inimă de la un donator de sex masculin a avut un risc relativ de mortalitate la 1 an de 1,75, în comparație cu un bărbat care primește o inimă de la un donator masculin (IC 95%, 1,15 până la 2,66; P = 0,0095) (Tabelul 49-7). În ceea ce privește vasculopatia de alografă coronariană, riscul relativ în decurs de 5 ani a fost cel mai mare pentru primitorii care au primit inimi de la donatori bărbați și cel mai scăzut pentru femeile care au primit inimi de la donatori de sex feminin (Figura 49-8).116

REFERINȚE


Taylor, AL și Wright, JT, Jr. (2005). Ar trebui etnia să servească drept bază pentru proiectarea studiilor clinice? Importanța rasei/etniei în studiile clinice: lecții din studiul afro-american privind insuficiența cardiacă (A-HeFT), studiul afro-american al bolilor renale și hipertensiunii (AASK) și al tratamentului antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). Circulation, 112, 3654-3660.

Lloyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., et al. (2009). Statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2009: un raport al Comitetului de statistică al Asociației Americane a Inimii și al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral. Circulație, 119(3), e21-e181.

Yancy, C. (2000). Insuficiența cardiacă la afro-americani: o enigmă cardiovasculară. J Card Fail, 6, 183-186.

Yancy, C. (2003). Insuficiența cardiacă la afro-americani: fiziopatologie și tratament. J Card Fail, 9(5 Suppl. oxid nitric), S210-S215.

Philbin, E., Weil, H., Francis, C., et al. (2000). Pentru anchetatorii Harlem-Bassett. Diferențele legate de rase între pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: observații dintr-o cohortă angiografică biracială. J Card Fail, 6, 187-193.

Afzal, A., Ananthasubramaniam, K., Sharma, N., et al. (1999). Diferențele rasiale la pacienții cu insuficiență cardiacă. Clin Cardiol, 22, 791-794.

Mathew, J., Davidson, S., Narra, L., et al. (1996). Etiologia și caracteristicile insuficienței cardiace congestive la negrii. Am J Cardiol, 78, 1447-1450.

Taylor, A., Ziesche, S., Yancy, C., și colab. (2004). Pentru cercetătorii afro-americani ai studiului privind insuficiența cardiacă. Combinație de dinitrat de izosorbid și hidralazină la negri cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 351, 2049-2057.

Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G., et al. (1999). Diferențele rasiale în răspunsul la terapia pentru insuficiență cardiacă: analiza studiilor vasodilatatoare-insuficiență cardiacă. Grupul de studiu privind vasodilatatorul-insuficiență cardiacă. J Card Fail, 5, 178-187.

Vivo, RP, Krim, SR, Cevik, C., et al. (2009). Insuficienţă cardiacă la hispanici. J Am Coll Cardiol, 53, 1167-1175.

Bahrami, H., Kronmal, R., Bluemke, DA, şi colab. (2008). Diferenţa în incidenţa insuficienţei cardiace congestive în funcţie de etnie: studiul multietnic al aterosclerozei. Arch Intern Med, 168, 2138-2145.

Ghali, J. (2002). Rasa, etnia şi insuficienţa cardiacă. J Card Fail, 8, 387-389.

Brown, D., Haldeman, G., Croft, J., şi colab. (2005). Diferenţele rasiale sau etnice în spitalizarea pentru insuficienţă cardiacă în rândul adulţilor în vârstă: Medicare, 1990-2000. Am Heart J, 150, 448-454.

Vaccarino, V., Gahbauer, E., Kasl, SV, şi colab. (2002). Diferenţele dintre afro-americani şi albi în rezultatul insuficienţei cardiace: dovezi pentru un declin funcţional mai mare la afro-americani. Am Heart J, 143, 1058-1067.

Lafata, JE, Pladevall, M., Divine, G., et al. (2004). Există diferenţe de rasă/etnie în gestionarea insuficienţei cardiace congestive în ambulatoriu, utilizarea spitalului şi moralitatea în rândul populaţiei asigurate? Med Care, 42, 680-689.

Deswal, A., Petersen, NJ, Urbauer, DL, et al. (2006). Variaţiile rasiale ale calităţii îngrijirii şi ale rezultatelor într-o cohortă de insuficienţă cardiacă ambulatorie. Am Heart J, 152, 348-354.

Rathore, S., Foody, J., Wang, Y., et al. (2003). Rasa, calitatea îngrijirii şi rezultatele pacienţilor vârstnici internaţi cu insuficienţă cardiacă. JAMA, 289, 2517-2524.

Philbin, EF şi Di Salvo, TG (1998). Influenţa rasei şi a sexului asupra procesului de îngrijire, a utilizării resurselor şi a rezultatelor spitaliceşti în insuficienţa cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 82, 76-81.

Mathew, J., Wittes, J., McSherry, F., et al. (2005). Diferenţele rasiale în rezultat şi efectul tratamentului în insuficienţa cardiacă congestivă. Am Heart J, 150, 968-976.

Agoston, I., Cameron, C., Yao, D., et al. (2004). Comparaţia rezultatelor la pacienţii albi faţă de cei negri internaţi cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie conservată. Am J Cardiol, 94, 1003-1007.

Singh, H., Gordon, H. şi Deswal, A. (2005). Variaţia în funcţie de rasă a factorilor care contribuie la spitalizările cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 11, 23-29.

Exner, D., Dries, D., Domanski, M., et al. (2001). Răspuns mai mic la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la negru în comparaţie cu pacienţii albi cu disfuncţie ventriculară stângă. N Engl J Med, 344, 1351-1357.

Dries, D., Exner, D., Gersh, B., şi colab. (1999). Diferenţele rasiale în rezultatul disfuncţiei ventriculare stângi. N Engl J Med, 340, 609-616.

Dries, D., Strong, M., Cooper, R., et al. (2002). Eficacitatea inhibării enzimei de conversie a angiotensinei în reducerea progresiei de la disfuncţia ventriculară stângă asimptomatică la insuficienţa cardiacă simptomatică la pacienţii alb-negru. J Am Coll Cardiol, 40, 311-317.

Packer, M., Coats, AJS, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supravieţuirii în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651-1658.

Goldstein, S., Deedwania, P., Gottlieb, S., et al. (2003). Pentru Grupul de studiu MERIT-HF. Metoprolol CR/XL la pacienţii de culoare neagră cu insuficienţă cardiacă. Am J Cardiol, 92, 478-480.

Yancy, C., Fowler, M., Colucci, W., şi colab. (2001). Pentru Carvedilol Heart Failure Study Group din SUA. Rasa şi răspunsul la blocarea adrenergică cu carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. N Engl J Med, 344, 1358-1365.

Eichhorn, E., Domanski, M., Krause-Steinrauf, H., et al. (2001). Pentru evaluarea beta-blocante a investigatorilor studiilor de supravieţuire. Un studiu al beta-blocantului bucindolol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 344, 1659-1667.

Shekelle, P., Rich, M., Morton, S., şi colab. (2003). Eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi a beta-blocantelor în gestionarea disfuncţiei sistolice ventriculare stângi în funcţie de rasă, sex şi starea diabetică. J Am Coll Cardiol, 41, 1529-1538.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesche, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă cronică: rezultatele unui studiu cooperativ al Administraţiei Veteranilor. N Engl J Med, 314, 1547-1552.

Cohn, JN, Johnson, G., Ziesche, S., şi colab. (1991). O comparaţie a enalaprilului cu hidralazină-izosorbid dinitrat în tratamentul insuficienţei cardiace congestive cronice. N Engl J Med, 325, 303-310.

Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G., et al. (1999). Pentru grupul de studiu privind Vasodilatatorul-Insuficienţă cardiacă. Diferenţele rasiale în răspunsul la terapia pentru insuficienţă cardiacă: analiza studiilor Vasodilatator-Heart Failure Trials. J Card Fail, 5, 178-187.

Taylor, AL, Lindenfeld, J., Ziesche, S., şi colab. (2006). Rezultate în funcţie de sex în studiul afro-american privind insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol, 48, 2263-2267.

Pitt, B., Poole-Wilson, PA, Segal, R., et al. (2000). În numele anchetatorilor ELITE II. Efectul losartanului în comparaţie cu captopril asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică: studiu randomizat - Studiul de supravieţuire al insuficienţei cardiace Losartan ELITE II. Lancet, 355, 1582-1587.

Yusef, S., Pfeffer, MA, Swedberg, K., et al. (2003). Pentru Investigatorii şi Comitetele CHARM. Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi fracţiunea de ejecţie a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. Lancet, 362, 777-781.

McMurray, JJV, Ostergren, J., Swedberg, K., şi colab. (2003). pentru Investigatorii şi Comitetele CHARM. Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolică redusă a ventriculului stâng care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. Lancet, 362, 767-771.

Pfeffer, MA, Swedberg, K., Granger, CB, et al. (2003). Pentru Investigatorii şi Comitetele CHARM. Efectele candesartanului asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: Programul CHARM-Overall. Lancet, 362, 759-766.

Young, JB, Dunlap, ME, Pfeffer, MA, et al. (2004). Pentru Investigatorii şi Comitetele CHARM. Reducerea mortalităţii şi a morbidităţii cu candesartan la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi disfuncţie sistolică a ventriculului stâng: Rezultatele studiilor CHARM privind fracţia de ejecţie a ventriculului stâng inferior. Circulation, 110, 2618-2626.

Cohn, JN, & Tognoni, G. (2001). Investigatorii studiului pentru insuficienţă cardiacă cu valsartan. Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficienţa cardiacă cronică. N Engl J Med, 345, 1667-1675.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 348, 1309-1321.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. N Engl J Med, 341, 709-717.

Moss, AJ, Zareba, W., Hall, J., et al. (2002). Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienţii cu infarct miocardic şi fracţie de ejecţie redusă. N Engl J Med, 346, 877-883.

Hernandez, AF, Fonarow, GC, Liang, L., et al. (2007). Diferenţele de sex şi rasă în utilizarea defibrilatoarelor cardioverter implantabile în rândul pacienţilor internaţi cu insuficienţă cardiacă. JAMA, 298, 1525-1532.

Cleland, JGF, Daubert, JC, Erdmann, E., şi colab. (2005). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 352, 1539-1549.

Hernandez, AF, Yancy, C., Fonarow, GC, et al. (2007). O diferenţă de gen şi rasă în utilizarea defibrilatorului cardioverter implantabil în rândul pacienţilor spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă: date din programul Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) al Asociaţiei Americane de Inimă. J Am Coll Cardiol, 49, 830-833.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). Actualizare ghid ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului

American de Cardiologie/Asociaţiei Americane de Inimă Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile 2001 pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Medicină a Pieptului de către Societatea Internațională de Transplantare a Inimii şi L.G. Societatea de ritm. Circulaţie, 112, e154-e235.

Jencks, SF, Williams, MV şi Coleman, EA (2009). Respitalizări în rândul pacienţilor din programul de taxă pentru serviciu Medicare. N Engl J Med, 360, 1418-1428.

Kannel, WB (2000). Incidența şi epidemiologia insuficienţei cardiace [Review]. Heart Fail Rev, 5, 167-173.

Gottdiener, JS, Arnold, AM, Aurigemma, GP şi colab. (2000). Predictorii insuficienţei cardiace congestive la vârstnici: Studiul de sănătate cardiovasculară. J Am Coll Cardiol, 35, 1628-1637.

Nicklas, BJ, Cesari, M., Penninx, BW şi colab. (2006). Obezitatea abdominală este un factor de risc independent pentru insuficienţa cardiacă cronică la persoanele în vârstă. J Am Geriatr Soc, 54, 413-420.

Lakatta, EG, & Levy, D. (2003). Îmbătrânirea arterială şi cardiacă: acţionari majori ai întreprinderilor cu boli cardiovasculare: partea II: îmbătrânirea inimii în sănătate: legături cu bolile de inimă. Circulation, 107, 346-354.

Lakatta, EG, & Levy, D. (2003). Îmbătrânirea arterială şi cardiacă: acţionari majori ai întreprinderilor cu boli cardiovasculare: partea I: arterele îmbătrânite: o „configurare" pentru bolile vasculare. Circulation, 107, 139-146.

Cody, RJ, Torre, S., Clark, M., şi colab. (1989). Diferențele hemodinamice, renale şi hormonale legate de vârstă între pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Arch Intern Med, 149, 1023-1028.

Gandhi, SK, Powers, JC, Nomeir, AM şi colab. (2001). Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiunea arterială. N Engl J Med, 344, 17-22.

Kramer, K., Kirkman, P., Kitzman, D., şi colab. (2000). Edem pulmonar rapid: asociere cu hipertensiune arterială şi recidivă în ciuda revascularizării coronariene. Am Heart J, 140, 451-455.

Lam, CS, Roger, VL, Rodeheffer, RJ, et al. (2007). Structura cardiacă şi funcţia ventricular-vasculară la persoanele cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie conservată din comitatul Olmsted, Minnesota. Tiraj, 115, 1982-1990.

Croft, JB, Giles, WH, Pollard, RA, et al. (1999). Supraviețuirea insuficienţei cardiace în rândul adulţilor în vârstă din Statele Unite: un prognostic slab pentru o epidemie emergentă în populația Medicare. Arch Intern Med, 159, 505-510.

Huynh, BC, Rovner, A. şi Rich, MW (2006). Supravieţuirea pe termen lung la pacienţii vârstnici internaţi pentru insuficienţă cardiacă: urmărire pe 14 ani dintr-un studiu prospectiv randomizat. Arch Intern Med, 166, 1892-1898.

Thomas, S. şi Rich, MW (2007). Epidemiologia, fiziopatologia şi prognosticul insuficienţei cardiace la vârstnici. Heart Fail Clin, 3, 381-387.

Henkel, DM, Redfield, MM, Weston, SA, et al. (2008). Moartea în insuficienţă cardiacă: o perspectivă comunitară. Circ Heart Fail, 1(2), 91-97.

Kitzman, DW şi Groban, L. (2008). Intoleranţa la exerciţii fizice. Heart Fail Clin, 4, 99-115.

Kitzman, DW, Little, WC, Brubaker, PH şi colab. (2002). Caracterizarea fiziopatologică a insuficienţei cardiace diastolice izolate în comparaţie cu insuficienţa cardiacă sistolice. JAMA, 288, 2144-2150.

Katz, S., Ford, AB, Moskowitz, RW, şi colab. (1963). Studii asupra bolilor la vârstnici. Indicele ADL: o măsură standardizată a funcţiei biologice şi psihosociale. JAMA, 185, 914-919.

Newman, AB, Simonsick, EM, Naydeck, BL şi colab. (2006). Asocierea performanţei de mers pe coridoare pe distanţe lungi cu mortalitatea, bolile cardiovasculare, limitarea mobilităţii şi dizabilităţile. JAMA, 295, 2018-2026.

Le Jemtel, TH, Padeletti, M., & Jelic, S. (2007). Provocări diagnostice şi terapeutice la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică coexistentă şi insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 49, 171-180.

Rich, MW, Beckham, V., Wittenberg, C., şi colab. (1995). O intervenţie multidisciplinară pentru prevenirea readmisiei pacienţilor vârstnici cu insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med, 333, 1190-1195.

Cleland, JG, Tendera, M., Adamus, J., et al. (2006). Studiul Perindopril la persoanele în vârstă cu insuficienţă cardiacă cronică (PEP-CHF). Eur Heart J, 27, 2338-2345.

Yusuf, S., Pfeffer, MA, Swedberg, K., şi colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi fracţiunea de ejecţie a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. Lancet, 362, 777-781.

Little, WC, Zile, MR, Klein, A., et al. (2006). Efectul losartanului şi hidroclorotiazidei asupra toleranţei la efort în hipertensiunea la efort şi disfuncţia diastolică a ventriculului stâng. Am J Cardiol, 98, 383-385.

Massie, BM, Carson, PE, McMurray, JJ şi colab. (2008). Irbesartan la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie conservată. N Engl J Med, 359, 2456-2467.

van Veldhuisen, DJ, Cohen-Solal, A., Bohm, M., et al. (2009). Beta-blocare cu nebivolol la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă cu fracţiune de ejecţie ventriculară stângă afectată şi conservată: date de la SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Respitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol, 53, 2150-2158.

Ahmed, A., Rich, MW, Fleg, JL, şi colab. (2006). Efectele digoxinei asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă diastolică: studiul auxiliar Digitalis Investigation Group. Circulation, 114, 397-403.

Rosamond, W., Flegal, K., Furie, K., et al. (2008). Statistici privind bolile de inimă şi accident vascular cerebral - actualizare 2008: un raport al Comitetului de statistică al Asociaţiei Americane a Inimii şi al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral. Circulaţie, 117(4), e25-e146.

Galvao, M., Kalman, J., DeMarco, T., şi colab. (2006). Diferenţele de gen în managementul în spital şi rezultatele la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată: analiză din Registrul naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHERE). J Card Fail, 12, 100-107.

Nieminen, MS, Harjola, VP, Hochadel, M., şi colab. (2008). Diferenţele legate de sex la pacienţii care prezintă insuficienţă cardiacă acută. Rezultatele EuroHeart Failure Survey II. Eur J Heart Fail, 10, 140-148.

O'Meara, E., Clayton, T., McEntegart, MB, şi colab. (2007). Diferenţele de sex în caracteristicile clinice şi prognostic la un spectru larg de pacienţi cu insuficienţă cardiacă: rezultatele programului Candesartan în insuficienţa cardiacă: evaluarea reducerii mortalităţii şi morbidităţii (CHARM). Circulation, 115, 3111-3120.

He, J., Ogden, LG, Bazzano, LA, et al. (2001). Factori de risc pentru insuficienţa cardiacă congestivă la bărbaţi şi femei din SUA: studiu epidemiologic de urmărire NHANES I. Arch Intern Med, 161, 996-1002.

Bibbins-Domingo, K., Lin, F., Vittinghoff, E., et al. (2004). Predictorii insuficienţei cardiace în rândul femeilor cu boală coronariană. Circulaţie, 110, 1424-1430.

Roger, VL, Weston, SA, Redfield, MM, et al. (2004). Tendinţe în incidenţa insuficienţei cardiace şi supravieţuirea într-o populaţie bazată pe comunitate. JAMA, 292, 344-350.

Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, MG, et al. (2002). Tendinţele pe termen lung în incidenţa şi supravieţuirea cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 347, 1397-1402.

Adams, KF, Jr., Dunlap, SH, Sueta, CA, şi colab. (1996). Relaţia dintre gen, etiologie şi supravieţuire la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică. J Am Coll Cardiol, 28, 1781-1788.

Deswal, A. şi Bozkurt, B. (2006). Comparaţia morbidităţii la femei faţă de bărbaţi cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie conservată. Am J Cardiol, 97, 1228-1231.

Gottlieb, SS, Khatta, M., Friedmann, E., et al. (2004). Influenţa vârstei, sexului şi rasei asupra prevalenţei depresiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 43, 1542-1549.

Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2006). Tendinţe în prevalenţa şi rezultatul insuficienţei cardiace cu fracţia de ejecţie conservată. N Engl J Med, 355, 251-259.

Bhatia, RS, Tu, JV, Lee, DS, et al. (2006). Rezultatul insuficienţei cardiace cu fracţia de ejecţie conservată într-un studiu bazat pe populaţie. N Engl J Med, 355, 260-269.

Pearson, GD, Veille, JC, Rahimtoola, S., şi colab. (2000). Cardiomiopatie peripartum: Recomandări şi revizuire a atelierului Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge şi Oficiul pentru Boli Rare (Institutele Naţionale de Sănătate). JAMA, 283, 1183-1188.

Ntusi, NB şi Mayosi, BM (2009). Etiologia şi factorii de risc ai cardiomiopatiei peripartum: o revizuire sistematică. Int J Cardiol, 131, 168-179.

Hu, CL, Li, YB, Zou, YG şi colab. (2007). Măsurarea troponinei T poate prezice disfuncţia ventriculară stângă persistentă în cardiomiopatia peripartum. Heart, 93, 488-490.

Abboud, J., Murad, Y., Chen-Scarabelli, C., şi colab. (2007). Cardiomiopatia peripartum: o revizuire cuprinzătoare. Int J Cardiol, 118, 295-303.

Duran, N., Gunes, H., Duran, I., et al. (2008). Predictorii de prognostic la pacienţii cu cardiomiopatie peripartum. Int J Gynaecol Obstet, 101, 137-140.

Fett, JD, Christie, LG, Carraway, RD şi colab. (2005). Studiu prospectiv pe cinci ani al incidenţei şi prognosticului cardiomiopatiei peripartum la o singură instituţie. Mayo Clin Proc, 80, 1602-1606.

Elkayam, U., Tummala, PP, Rao, K., et al. (2001). Rezultatele materne şi fetale ale sarcinilor ulterioare la femeile cu cardiomiopatie peripartum. N Engl J Med, 344, 1567-1571.

Johnstone, D., Limacher, M., Rousseau, M., et al. (1992). Caracteristicile clinice ale 727 de pacienţi în studiile de disfuncţie ventriculară stângă (SOLVD). Am J Cardiol, 70, 894-900.

Redfield, MM, Jacobsen, SJ, Burnett, JC, Jr., şi colab. (2003). Povara disfuncţiei ventriculare sistolice şi diastolice în comunitate: aprecierea amplorii epidemiei de insuficienţă cardiacă I. JAMA, 289, 194-202.

Vasan, RS, Larson, MG, Benjamin, EJ, et al. (1999). Insuficienţa cardiacă congestivă la subiecţii I cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng normală versus redusă: prevalenţă şi mortalitate într-o cohortă bazată pe populaţie. J Am Coll Cardiol, 33, 1948-1955.

Yancy, CW, Fonarow, GC, Albert, NM, şi colab. (2009). Influenţa vârstei pacientului şi a sexului de 49 de ani asupra acordării îngrijirii insuficienţei cardiace recomandate de ghid în mediile de practică de cardiologie ambulatorie: constatări din IMPROVE HF. Am Heart J, 157, 754-762.e2.

Forman, DE, Cannon, CP, Hernandez, AF, et al. (2009). Influența vârstei asupra managementului insuficienței cardiace: constatări din Get With The Guidelines—Heart Failure (GWTG-HF). Am Heart J, 157, 1010-1017.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2009). Diferențele legate de vârstă și de gen în ceea ce privește calitatea îngrijirii și rezultatele pacienților internați cu insuficiență cardiacă (din OPTIMIZE-HF). Am J Cardiol, 104, 107-115.

Societatea de insuficiență cardiacă din America. (2006). Rezumat executiv: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail, 12, 10-38.

Garg, R., & Yusuf, S. (1995). Prezentare generală a studiilor randomizate cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei privind mortalitatea și morbiditatea la pacienții cu insuficiență cardiacă. Grup de colaborare privind studiile cu inhibitori ai ECA. JAMA, 273, 1450-1456.

Pfeffer, MA, Swedberg, K., Granger, CG, et al. (2003). Efectele candesartanului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: Programul CHARM-Overall. Lancet, 362, 759-766.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, și colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Grupul de studiu al insuficienței cardiace cu carvedilol din SUA. N Engl J Med, 334, 1349-1355.

Simon, T., Mary-Krause, M., Funck-Brentano, C., et al. (2001). Diferențele de sex în prognosticul insuficienței cardiace congestive: rezultate din Studiul asupra insuficienței cardiace cu bisoprolol (CIBIS II). Circulation, 103, 375-380.

Ghali, JK, Pina, IL, Gottlieb, SS, et al. (2002). Metoprolol CR/XL la pacienții de sex feminin cu insuficiență cardiacă: analiza experienței în studiul de intervenție randomizat cu eliberare prelungită cu metoprolol în insuficiența cardiacă (MERIT-HF). Circulație, 105, 1585-1591.

Efectul digoxinei asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă. (1997). Grupul de Investigare Digitalis. N Engl J Med, 336, 525-533.

Rathore, SS, Wang, Y., & Krumholz, HM (2002). Diferențele bazate pe sex în efectul digoxinei pentru tratamentul insuficienței cardiace. N Engl J Med, 347, 1403-1411.

Adams, KF, Jr., Patterson, JH, Gattis, WA, et al. (2005). Relația dintre concentrația serică de digoxină și mortalitatea și morbiditatea la femei în studiul Digitalis Investigation Group: o analiză retrospectivă. J Am Coll Cardiol, 46, 497-504.

Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J., și colab. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficiența cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 350, 2140-2150.

Pina, IL, Kokkinos, P., Kao, A., et al. (2009). Diferenţele iniţiale în studiul HF-ACTION în funcţie de sex. Am Heart J, 158 (Supliment 4), S16-S23.

Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB şi colab. (2005). Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 352, 225-237.

Miller, LW, Pagani, FD, Russell, SD şi colab. (2007). Utilizarea unui dispozitiv cu flux continuu la pacienţii care aşteaptă transplantul cardiac. N Engl J Med, 357, 885-896.

Ghanbari, H., Dalloul, G., Hasan, R., et al. (2009). Eficacitatea cardioverter-defibrilatoare implantabile pentru prevenirea primară a morţii subite cardiace la femeile cu insuficienţă cardiacă avansată; o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Arch Intern Med, 169, 1500-1506.

Ochiai, Y., McCarthy, PM, Smedira, NG, et al. (2002). Predictorii insuficienţei ventriculare drepte severe după inserarea dispozitivului implantabil de asistenţă ventriculară stângă: analiza a 245 de pacienţi. Tiraj, 106, I-198-I-202.

Morgan, JA, Weinberg, AD, Hollingsworth, KW, et al. (2004). Efectul genului asupra supravieţuirii către transplant şi posttransplant la pacienţii cu dispozitive de asistenţă ventriculară stângă. J Thorac Cardiovasc Surg, 127, 1193-1195.

*Reţeaua de Procurare şi Transplant de Organe (bază de date online): http://www.optn. org/latestData/step2.asp? Accesat 24 martie 2008.*

Societatea Internaţională pentru Transplant de Inimă şi Plămân. Registre inimii/plămâni: diapozitive (bază de date online): http://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry. Accesat la 9 martie 2010.

CAPITOLUL 50

# Strategii emergente în tratamentul insuficienţei cardiace

Kumudha Ramasubbu şi Anita Deswal

Până acum, toate încercările de a dezvolta o ipoteză unificatoare care să explice sindromul clinic al insuficienţei cardiace nu au avut succes atunci când au fost testate în studii clinice la scară largă. Ca rezultat, combinaţii de abordări farmaceutice au fost utilizate în tratamentul insuficienţei cardiace. Strategiile terapeutice actuale se bazează pe tratarea simptomelor pacienţilor cu diuretice şi digitalice, precum şi pe antagonismul neurohormonal cu agenţi farmacologici, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), blocanţii

receptorilor de angiotensină, antagoniştii receptorilor de aldosteron (vezi capitolele 45 şi 46), şi în ordinea capitolelor 5 şi p-46. antagonizează efectele sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi respectiv al sistemului adrenergic. În ciuda acestor intervenţii farmacologice, insuficienţa cardiacă rămâne o boală progresivă cu rate inacceptabil de ridicate de morbiditate şi mortalitate. Astfel, sunt necesare abordări terapeutice noi şi îmbunătăţite în tratamentul insuficienţei cardiace.

Acest capitol este o trecere în revistă a unora dintre noile abordări terapeutice care sunt testate în insuficienţa cardiacă. Acest capitol se concentrează mai întâi pe noile medicamente care au fost explorate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Aceasta este urmată de o discuţie despre noi abordări în insuficienţa cardiacă de diverse cauze. În mod similar, sa demonstrat că tolvaptanul, un antagonist selectiv al receptorului V1a, creşte producţia de urină şi scade greutatea corporală fără a provoca o scădere semnificativă a funcţiei renale. funcţia ventriculară stângă (LV) deprimată (fracţia de ejecţie < 40%) a fost repartizată aleatoriu pentru a primi fie tolvaptan oral, fie placebo. După o perioadă mediană de urmărire de 9,9 luni, nu a existat nicio diferenţă între obiectivele principale duale ale mortalităţii şi mortalităţii de orice cauză din cauze cardiovasculare sau spitalizării pentru insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, au existat îmbunătăţiri ale dispneei, greutăţii corporale şi edemului evaluate de pacient. O creştere semnificativă a nivelului de sodiu a fost observată şi la pacienţii cu hiponatremie.5,6 Pe baza datelor disponibile, antagoniştii vasopresinei par a fi siguri la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi par să îmbunătăţească supraîncărcarea de volum, simptomele de insuficienţă cardiacă şi hiponatremie fără un impact asupra rezultatelor clinice pe termen lung. Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente a aprobat iniţierea în spital cu tolvaptan oral pentru tratamentul hiponatremiei hipervolemice şi euvolemice în cazul insuficienţei cardiace, cirozei hepatice şi a sindromului de secreţie inadecvată a hormonului antidiuretic.

Diferiţi neurohormoni sunt activaţi în insuficienţa cardiacă ca mecanism compensator. Pe termen lung, suprimarea unor astfel de neurohormoni (sistemul renină-angiotensină-aldosteron şi sistemul adrenergic) a dus la atenuarea efectelor nocive ale acestora asupra sistemului cardiovascular şi, de asemenea, asupra efectelor clinice, inclusiv mortalitatea. Mai recent, au fost vizaţi încă doi neurohormoni care sunt activaţi în insuficienţa cardiacă: antagoniştii vasopresinei şi antagoniştii endotelinei.

Antagonişti ai vasopresinei

Vasopresina este un hormon peptidic secretat de glanda pituitară posterioară ca răspuns la o reducere a volumului plasmatic şi o creştere a osmolalităţii plasmatice. Prin receptorii de vasopresină 1a (Via) (în celulele musculare netede vasculare) şi receptorii de vasopresină 2

(V2) (în canalele colectoare renale), vasopresina determină vasoconstricţie şi reabsorbţie de apă cu hiponatremie rezultată. comparaţie cu placebo la pacienţii cu inimă sistolică

Au fost investigate două abordări farmacologice noi pentru eliminarea lichidelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: antagonişti ai adenozinei şi ularitida. Aceste noi concepte sunt importante în stabilirea unei mai mari conştientizări şi, eventual, a unei mai mari incidenţe a sindromului cardiorenal, precum şi a rezistenţei la diureticele convenţionale de ansă şi tiazidice.

Antagonişti de adenozină

Adenozina este o nucleozidă purinică care se găseşte omniprezent în diferite celule. Adenozina îşi exercită efectele prin intermediul a patru receptori (A1, A2a, A2b şi A3) localizaţi în rinichi, inimă şi vasculatură.8 În insuficienţa cardiacă, o atenţie deosebită a fost acordată receptorilor A1, care sunt localizaţi în arteriola aferentă şi tubul proximal din rinichi şi sunt implicaţi în vasoconstricţia arteriolară aferentă şi a nivelului tubular aferente. dovedit a fi crescută în cazul insuficienţei cardiace.10 În insuficienţa cardiacă, creşterea concentraţiei de sodiu în tubul distal stimulează un mecanism de feedback la macula densa, ducând la eliberarea de adenozină, care, la rândul său, duce la o creştere a resorbţiei de sodiu de către tubul proximal şi la vasoconstricţia arteriolară aferentă şi o scădere a ratei de filtrare glomerară (FRG).

Astfel, blocarea receptorului A1, care are ca rezultat vasodilataţia arteriolară aferentă, duce la îmbunătăţirea RFG şi la creşterea diurezei şi natriurezei fără activarea feedback-ului tubuloglomerular. Câteva studii clinice mici cu antagonizi A1 la oameni cu ADHF şi insuficienţă cardiacă cronică au confirmat acest mecanism de acţiune.11’12 Aceste efecte au fost observate chiar şi la pacienţii cu disfuncţie renală mai severă şi rezistenţă la diuretic.11 În plus, în timp ce RFG a scăzut cu 25% în timpul tratamentului cu furosemid, GFR a fost păstrat la pacienţii trataţi cu A1. Într-un alt studiu, scăderea RFG cauzată de furosemid a fost echilibrată prin adăugarea antagonistului A1 BG-9719.13 În mod similar, alţi antagonişti A1 s-au dovedit a creşte semnificativ natriureza la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolică fără o scădere a funcţiei renale.14

Într-un studiu mai amplu, faza pilot a studiului randomizat controlat cu placebo a rolofilinei antagonist selectiv al receptorului de adenozină A1 pentru pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă acută şi supraîncărcare de volum pentru a evalua Efectul tratamentului asupra congestiei şi funcţiei renale Trial (PROTECT), 301 pacienţi spitalizaţi cu ADHF au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi una din trei doze de rol de linie sau placebo. Obiectivul principal a fost un compus de succes al tratamentului (îmbunătăţirea dispneei), eşecul tratamentului (definit ca readmisia precoce pentru insuficienţă cardiacă, agravarea insuficienţei cardiace sau insuficienţă renală persistentă) şi starea neschimbată. Tratamentul cu rolofilină a fost asociat cu o probabilitate mai mare de a obţine succes, aşa cum evidenţiază dispneea îmbunătăţită (52,7% faţă de 37,2%) şi o probabilitate mai mică

de a experimenta eşec (16,2% faţă de 28,2%) în comparaţie cu placebo. Aceste constatări au atins semnificaţie statistică doar pentru cea mai mare doză de rolofilină.15 Pacienţii cu rolofilină au prezentat o tendinţă spre o reducere a obiectivului secundar compus al mortalităţii la 60 de zile şi readmisia pentru cauze cardiovasculare sau renale şi, de asemenea, o tendinţă către o creştere mai mică a nivelului creatininei serice. Înrăutăţirea funcţiei renale a apărut la 18% dintre primitorii placebo şi doar 8% dintre pacienţii cărora li sa administrat doza de 30 mg de rolofilină. Deşi există o anumită îngrijorare că rolofilina scade pragul de convulsii, s-a dovedit a fi sigură în acest studiu fără o creştere a evenimentelor adverse în comparaţie cu placebo. De notat, pacienţii cu risc crescut de convulsii au fost excluşi din acest studiu, iar celor cu risc intermediar li sa administrat lorazepam profilactic.

În a doua fază a studiului PROTECT, 2033 de pacienţi internaţi cu insuficienţă cardiacă au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi rolofilină sau placebo. Obiectivul principal - care a inclus simptome de insuficienţă cardiacă, reinterne pentru insuficienţă cardiacă, supravieţuire şi insuficienţă renală - a fost considerat succes al tratamentului, eşec al tratamentului sau nemodificat. Obiectivul primar nu a fost semnificativ diferit între cele două grupuri.16 Astfel, rezultatele studiului pilot PROTECT nu au fost confirmate în studiul mai mare. Un alt studiu pe subiecţi spitalizaţi cu înrăutăţirea funcţiei renale şi insuficienţă cardiacă care a necesitat terapie intravenoasă, studiul randomizat controlat cu placebo al KW-3902 pentru subiecţii spitalizaţi cu agravare a funcţiei renale şi insuficienţă cardiacă (REACH UP), care evaluează efectul rolofilinei asupra agravării insuficienţei cardiace, a deceselor cauzate de insuficienţă cardiacă, decese din cauza insuficienţei cardiace şi a deceselor cauzate de insuficienţă cardiacă, insuficienţă cardiacă şi spitalizare17.

Ularitide

Ularitida este o formă sintetică a urodilatinei, o peptidă natriuretică, care este produsă în tubii renali distali. Ularitida se leagă de receptorii peptidici natriuretici localizaţi pe celulele ductului colector medular şi pe celulele musculare netede vasculare, ceea ce duce la creşterea diurezei, natriurezei şi vasodilataţiei arteriale şi venoase.18 Clinic, s-a demonstrat că ularitida induce natriureza şi, în acelaşi timp, scade concentraţiile plasmatice de renină II, algiotensinonă şi algiotensinonă convenţională. diuretice.19'20 În cadrul studiului Siguranţa şi eficacitatea unei perfuzii randomizate intravenoase controlate cu placebo de Ularitide II (SIRIUS II), 221 de pacienţi cu ADHF au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi una dintre cele trei doze de ularitidă sau placebo, în plus faţă de diureticele de ansă şi tiazidice de bază. Subiecţii trataţi cu ularitidă au prezentat o îmbunătăţire a dispneei şi a parametrilor hemodinamici (scăderea presiunii capilare pulmonare, reducerea rezistenţei vasculare sistemice, scăderea presiunii atriale drepte şi creşterea indicelui cardiac fără modificare semnificativă a frecvenţei cardiace). Nu s-a observat nicio diferenţă în debitul de urină între subiecţii trataţi cu ularitidă şi cei cărora li s-a administrat placebo, ceea ce sugerează că mecanismul predominant pentru modificările hemodinamice este vasodilataţia. S-a observat o tendinţă spre rate îmbunătăţite ale mortalităţii la 30 de zile la cei care au primit ularitidă. Cel mai frecvent efect secundar al ularitidei a fost hipotensiunea

arterială, care a fost cea mai proeminentă cu cea mai mare doză. Nu s-a observat o înrăutăţire semnificativă a funcţiei renale.21 Studiul Ularitide Global Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (URGENT), un studiu prospectiv, randomizat, controlat cu placebo, se află în fazele de planificare şi este îndreptat spre evaluarea efectului ularitidei la 3000 de pacienţi cu ADHF asupra dispneei şi morbidităţii şi siguranţei, atât în timpul spitalizării, cât şi după spitalizare.

INOTROPI

S-a demonstrat că inotropii convenţionali, cum ar fi dobutamina şi milrinona, îmbunătăţesc starea hemodinamică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică, dar nu par să îmbunătăţească rezultatele clinice; de fapt, ele s-au dovedit a fi dăunătoare la aceşti pacienţi.22 Efectele clinice negative au fost atribuite faptului că aceşti inotropi cresc calciul intracelular şi, prin urmare, pot provoca moartea celulelor miocardice şi aritmii ventriculare.23 Prin urmare, dezvoltarea altor agenţi care ar putea să nu aibă efectele dăunătoare observate cu inotropii convenţionali a fost o zonă de interes considerabilă (figura 50).

Sensibilizator de calciu (Levosimendan)

Mai recent, sa pus accentul pe sensibilizatorii de calciu ca agenţi de creştere a contractilităţii. Spre deosebire de inotropii convenţionali, sensibilizatorii de calciu sporesc contractilitatea prin creştere

**FIGURA 50-1 Mecanismul de acţiune al medicamentelor noi care stimulează contractilitatea. Levosimendan îmbunătăţeşte contractilitatea prin creşterea receptivităţii miofilamentelor la calciu. Activatorul miozinei cardiace CK 1827-452 stimulează miozin adenozin trifosfataza (ATPaza), crescând astfel generarea de forţă. Istaroxima inhibă activitatea ATPazei de sodiu-potasiu a membranei plasmatice şi creşte activitatea ATPazei de calciu a reticulului sarcoplasmatic/endoplasmatic (SERCA). ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat; I-1, inhibitor de protein fosfatază-1; P, fosfat; PLB, fosfolamban; PP1, protein fosfatază; RyR2, receptor de rianodină; TnC, troponina C; TnI, troponina I; TnT, troponin T. (Modificat din Tavares M, Rezlan E, Vostroknoutova I, et al. New pharmacologic therapies for acute heart failure. Crit Care Med 2008; 36[Suppl]:S112-S120.)**

reacţia miofilamentelor la calciu menţinând în acelaşi timp concentraţia intracelulară de calciu. Astfel, teoretic, sensibilizatorii de calciu nu ar trebui să aibă aceleaşi efecte adverse ca inotropii convenţionali. Cel mai bine studiat sensibilizator la calciu este levosimendanul, care pare să-şi exercite acţiunea prin diferite mecanisme: inhibarea fosfodiesterazei III,

creşterea sensibilităţii la calciu a troponinei C cardiace şi stimularea deschiderii canalelor de potasiu-adenozin trifosfat (ATP), ceea ce duce la efectele sale de dilatare24-26. volumul sistologic şi pentru a scădea presiunea capilară pulmonară într-o manieră dependentă de doză. Alte efecte includ o creştere a frecvenţei cardiace la doze mai mari şi o scădere a presiunii arteriale sistemice.27

Levosimendan a fost evaluat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în două studii mari. În cel de-al doilea studiu randomizat multicentric de evaluare a eficacităţii levosimendanului intravenos (REVIVE II), 600 de pacienţi cu ADHF au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi fie levosimendan, fie placebo. Obiectivul compozit, care a inclus simptome, starea clinică şi evenimentele clinice majore, a fost îmbunătăţit semnificativ la pacienţii trataţi cu levosimendan. Cu toate acestea, utilizarea levosimendanului a fost asociată cu episoade crescute de hipotensiune arterială, tahicardie ventriculară, extrasistole ventriculare, fibrilaţie atrială şi o rată mai mare a mortalităţii precoce. Cu toate acestea, la 31 şi la 90 de zile, ratele mortalităţii nu au fost semnificativ diferite între cei trataţi şi cei care au primit placebo.28 În studiul randomizat privind siguranţa şi eficacitatea Levosimendanului la pacienţii cu insuficienţă VS din cauza unui infarct miocardic acut (RUSSLAN), 504 pacienţi cu infarct miocardic recent şi insuficienţă cardiacă care au avut nevoie de patru dozaje diferite aleatoriu dan sau placebo timp de 6 ore. Obiectivul principal, care a fost un criteriu final de siguranţă al incidenţei hipotensiunii arteriale semnificative clinic sau a ischemiei miocardice, nu a fost semnificativ diferit între subiecţii trataţi cu levosimendan şi placebo. Printre obiectivele secundare, administrarea de levosimendan a fost asociată cu o scădere semnificativă a riscului de deces sau agravare a insuficienţei cardiace la 6 şi 24 de ore după perfuzie şi o scădere semnificativă a mortalităţii la 14 zile. Acest beneficiu de mortalitate care a persistat la 180 de zile de urmărire nu a fost, totuşi, semnificativ statistic.29

Au fost efectuate studii clinice randomizate prospective suplimentare pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa levosimendanului în comparaţie cu placebo la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În studiul Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO), 203 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cu debit scăzut au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi levosimendan sau dobutamina. Tratamentul cu levosimendan a dus la o îmbunătăţire semnificativă a obiectivului primar al stării hemodinamice, măsurată printr-o creştere a debitului cardiac şi o scădere a presiunii capilare pulmonare. Mai mult, pacienţii trataţi cu levosimendan au demonstrat rate de supravieţuire mai bune la 31 de zile decât pacienţii trataţi cu dobutamina.30

Studiul Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low- Output Heart Failure (CASINO), în care 299 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cu debit scăzut au fost desemnaţi aleatoriu pentru a primi levosimendan sau dobutamina, a fost întrerupt prematur din cauza unui beneficiu semnificativ de supravieţuire la pacienţii trataţi cu levosimendan31. Studiul de sprijin (SURVIVE), 1327 de pacienţi cu ADHF au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi levosimendan sau dobutamina. Obiectivul principal a fost mortalitatea la 180 de zile, iar rezultatele nu au fost diferite între cele două grupuri de tratament. În ceea ce priveşte efectele adverse, nu a existat o creştere semnificativă a hipotensiunii, a insuficienţei

cardiace, a fibrilaţiei atriale sau a tahicardiei ventriculare la primitorii de levosimendan în comparaţie cu cei primitori de dobutamina.32

Pe scurt, tratamentul cu levosimendan are ca rezultat o îmbunătăţire semnificativă a hemodinamicii şi a simptomelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată. Deşi nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra supravieţuirii pe termen lung cu levosimendan, studiile au demonstrat o tendinţă de scădere a supravieţuirii în comparaţie cu placebo şi o tendinţă de îmbunătăţire a supravieţuirii în comparaţie cu dobutamina.32 În prezent, levosimendanul este aprobat pentru utilizare în tratamentul ADHF în Europa, dar nu şi în Statele Unite.

Activatori cardiaci de miozină

Hidroliza ATP de către miozin adenozin trifosfatază (ATPaza) duce la flexia capului miozinei cu deplasarea miozinei în raport cu actina, ceea ce duce la contracţia musculară. Activatorii miozinei cardiace stimulează ATPaza miozinei, crescând astfel generarea de forţă. În studiile pe animale, s-a demonstrat că activatorii miozinei cardiace cresc scurtarea fracţionată a miocitelor, îmbunătăţesc funcţia cardiacă şi îmbunătăţesc hemodinamica fără a creşte concentraţia intracelulară de calciu, atenuând astfel, teoretic, consumul de oxigen miocardic şi dezvoltarea aritmiilor. Viteza de vârf de modificare a presiunii în timp (AP/AT), aşa cum se observă la alţi inotropi. Un studiu de fază I pe 34 de bărbaţi sănătoşi repartizaţi aleatoriu pentru a primi una dintre cele patru doze de activator cardiac de miozină, CK-1827452, sau placebo, a demonstrat o creştere a funcţiei sistolice în funcţie de doză şi o creştere a timpului de ejecţie sistolice. Deşi CK-1827452 a fost bine tolerat, a condus la o scădere semnificativă a tensiunii arteriale sistolice medii în picioare cu 13 mm Hg ($P < 0,0001$) şi a tensiunii arteriale sistolice în decubit dorsal cu 7 mm Hg ($P < 0,05$) în comparaţie cu placebo.35 Într-un studiu de fază II, două cohorte de insuficienţă cardiacă stabilă [LVEF] < 40%) au fost trataţi cu placebo şi trei doze crescătoare de CK-1827452. Tratamentul cu CK-1827452 a fost asociat cu o creştere a timpului de ejecţie sistolic şi cu îmbunătăţirea funcţiei VS, aşa cum a fost evaluată prin ecocardiografie. Medicamentul a fost bine tolerat, cu o scădere a frecvenţei cardiace la doze mai mari, dar fără modificări ale tensiunii arteriale.36 Deşi rezultatele acestor mici studii preliminare sunt promiţătoare, eficacitatea clinică şi siguranţa activatorilor miozinei cardiace la pacienţii cu insuficienţă cardiacă rămân de stabilit.

Istaroxima

Istaroxima, un alt agent nou de creştere a contractilităţii, inhibă ATPaza de sodiu-potasiu şi creşte activitatea ATPazei de calciu a reticulului sarcoplasmatic/endoplasmatic (SERCA). Activitatea SERCA crescută are ca rezultat acumularea de calciu în miocit în timpul sistolei şi extrudarea rapidă a calciului în diastolă, ceea ce duce la o îmbunătăţire atât a funcţiei inotrope, cât şi a funcţiei lusitropice. Studiile la animale cu istaroximă au demonstrat o îmbunătăţire a funcţiei sistolice şi diastolice cu modificări reduse ale consumului de oxigen miocardic.37 În primul studiu clinic mai mare pe oameni, care a fost un studiu de fază II, Efectele hemodinamice ale istaroximei la pacienţii cu agravare a insuficienţei cardiace şi

scăderea funcţiei sistolice LV, au fost spitalizaţi pentru pacienţii sistolici cu HFH ORI1200. eşecul au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi una dintre cele trei doze de istaroximă sau placebo. Toate dozele de istaroximă au dus la o scădere semnificativă a presiunii capilare pulmonare în comparaţie cu placebo. Mai mult, tratamentul cu istaroximă a fost asociat cu o scădere semnificativă a frecvenţei cardiace şi o creştere a tensiunii arteriale sistolice. Pacienţii trataţi cu cea mai mare doză au prezentat o creştere a indicelui cardiac, o scădere a volumului telediastolic al ventriculului stâng şi o îmbunătăţire a parametrilor diastolici la ecocardiografie fără o modificare semnificativă a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng. Nu au fost observate efecte adverse majore.38 Deşi aceste rezultate sunt încurajatoare, efectul istaroximei asupra rezultatelor clinice şi de siguranţă pe termen scurt şi lung rămâne de determinat.

MODULATORI METABOLICI

În inima umană sănătoasă, ATP este produs din acizi graşi liberi (FFA) în 70% din timp şi din glucoză şi alţi carbohidraţi în 30% din timp.39 Metabolismul FFA are ca rezultat o producţie mai mare de ATP, deşi la un cost mai mare al utilizării oxigenului, decât al glucozei. Mai mult, în timpul ischemiei, metabolismul FFA este alterat, rezultând o producţie mai mare de lactat, care la rândul său poate duce la acidoză tisulară şi la scăderea contractilităţii miocitelor40-41 (Figura 50-2). Astfel, în condiţii hipoxice sau ischemice, o trecere de la FFA la utilizarea glucozei ar fi mai eficientă din punct de vedere metabolic pentru inimă.42 Cu toate acestea, în situaţii de ischemie cardiacă, precum şi insuficienţă cardiacă, oxidarea FFA este crescută şi consumul de glucoză este scăzut, ceea ce are ca rezultat un mediu ineficient metabolic, care poate promova în continuare ischemia şi poate înrăutăţi în continuare agenţii miocardici care creează o funcţie metabolică mai eficientă a energiei4. metabolismul prin creşterea glucozei şi scăderea utilizării FFA.

Cel mai bine studiat modulator metabolic până în prezent este perhexilina. Prin inhibarea enzimei carnitin palmitoil transferaza-1, perhexilina reduce transportul mitocondrial de FFA,44 ceea ce duce la creşterea metabolismului glucozei. În anii 1970, perhexilina a fost folosită cu succes pentru tratamentul anginei pectorale. Cu toate acestea, utilizarea sa a scăzut rapid după raportările de hepatotoxicitate şi neurotoxicitate la pacienţii care metabolizau perhexilina lent.45 Dereglarea metabolică observată în insuficienţa cardiacă a ridicat posibilitatea ca perhexilina să poată beneficia teoretic pacienţilor cu insuficienţă cardiacă prin direcţionarea producţiei de energie către un substrat mai eficient metabolic: glucoza. Într-un studiu mic, 56 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă sistolică de clasă funcţională II sau III cronică a Asociaţiei Inimii din New York (NYHA) au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi perhexilină sau placebo. După 8 săptămâni, pacienţii trataţi cu perhexilină au demonstrat o creştere semnificativă a funcţiei VS şi consumul maxim de oxigen la efort în comparaţie cu primitorii placebo. Nu au existat dovezi de hepatotoxicitate sau neurotoxicitate la acest grup mic de pacienţi.46

Trimetazidină

Un al doilea medicament, trimetazidina, inhibă 3-cetoacil coenzima A tiolaza cu lanţ lung, care este implicată în oxidarea FFA şi, prin urmare, creşte consumul de glucoză miocardică.47 A fost utilizat ca antianginos şi, mai recent, investigat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Rezultatele mai multor studii mici asupra pacienţilor cu cardiomiopatie ischemică au sugerat că trimetazidina poate avea un efect benefic asupra conservării sau îmbunătăţirii funcţiei VS. Fragasso şi asociaţii48 au repartizat aleatoriu 55 de pacienţi cu cardiomiopatie ischemică şi nonischemică (clasele funcţionale II până la IV NYHA) pentru a primi trimetazidină sau placebo în plus faţă de tratamentul convenţional al insuficienţei cardiace. După o perioadă medie de urmărire de 13 luni, pacienţii trataţi cu trimetazidină au demonstrat îmbunătăţiri semnificative ale capacităţii de efort, ale clasei funcţionale NYHA şi ale FEVS şi o scădere a volumului final-sistolic al VS în comparaţie cu primitorii placebo. Nu s-a observat o creştere a evenimentelor adverse la pacienţii trataţi cu trimetazidină.

Ranolazină

Un al treilea agent antianginos, ranolazina, modifică curentul de sodiu tardiv transcelular, ceea ce duce la o scădere a supraîncărcării intracelulare de calciu.49 Ranolazina pare, de asemenea, să promoveze o creştere a oxidării glucozei şi o reducere a oxidării FFA50, cu o scădere semnificativă a ischemiei şi anginei pectorale. ventriculul stâng şi în funcţia VS.52-53 Încă lipsesc studiile la om. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie conservată, efectul ranolazinei asupra parametrilor ecocardiografici ai disfuncţiei diastolice este investigat într-un mic studiu clinic.17

L-carnitină

L-carnitina este un cofactor esenţial în metabolismul FFA. Previne acumularea de FFA, previne producţia de acid lactic şi pare să îmbunătăţească consumul de glucoză.54 Deficienţa de L-carnitină a fost asociată cu dezvoltarea cardiomiopatiei.55 S-a demonstrat că suplimentarea cu L-carnitină îmbunătăţeşte capacitatea de efort la pacienţii cu boală coronariană şi angină pectorală. presiunea capilară pulmonară.57 În prospect mic, randomizat

studiile efectuate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, suplimentarea cronică cu L-carnitină a fost asociată cu o creştere a capacităţii de efort şi consumul maxim de oxigen. Ecocardiografia a demonstrat o reducere semnificativă a dimensiunilor VS şi îmbunătăţirea funcţiei VS.57-59

Pe scurt, deşi conceptul de modulare metabolică pentru tratamentul insuficienţei cardiace pare promiţător, eficacitatea şi siguranţa acestei abordări necesită confirmare în studii mai mari.

AGENŢI IMUNOMODULATORI

Statine (vezi capitolele 11 şi 24)

Statinele scad nivelul colesterolului prin inhibarea 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A (HMG-CoA) reductazei, enzima limitatoare de viteză din calea de sinteză a colesterolului (Figura 50-3). În plus faţă de proprietăţile lor hipolipemiante, statinele au fost raportate că au efecte non-lipidice sau pleiotrope care pot avea efecte benefice asupra activării neurohormonale şi remodelării cardiace la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Numeroase analize retrospective ale datelor din studiile clinice şi ale datelor observaţionale au evidenţiat un beneficiu semnificativ legat de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au fost trataţi cu statine. Mai mult, studiile prospective mai mici în care au fost evaluate efectele statinelor asupra mortalităţii, precum şi obiectivele clinice de non-mortalitate (parametri ecocardiografici şi biomarkeri ai inflamaţiei), au ilustrat, de asemenea, efectele benefice ale statinelor în insuficienţa cardiacă.60

Cu toate acestea, două studii prospective mari de tratament cu statine la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică au contestat aceste constatări. În cadrul studiului multinaţional controlat cu rosuvastatină în insuficienţa cardiacă (CORONA), 5011 pacienţi cu insuficienţă cardiacă de origine ischemică din clasele funcţionale II până la IV NYHA au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi 10 mg de rosuvastatină pe zi sau placebo. Pe o perioadă mediană de urmărire de 32,8 luni, tratamentul cu rosuvastatină nu a conferit un beneficiu semnificativ în ceea ce priveşte obiectivul primar, un compozit de deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic nonfatal şi accident vascular cerebral nonfatal sau cu privire la mai multe obiective secundare, inclusiv mortalitatea de toate cauzele şi evenimentele coronariene. A existat o reducere semnificativă, dar modestă, a internărilor în spital pentru evenimente cardiovasculare şi, conform unei analize post-hoc, a evenimentelor ischemice nonfatale.61

În al doilea studiu, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Heart Failure (GISSI-HF), 4574 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică din clasele funcţionale II până la IV NYHA au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi rosuvastatină, 10 mg sau placebo. Spre deosebire de CORONA, 60% dintre pacienţii din GISSI-HF au avut cardiomiopatie nonischemică. La 3,9 ani, cele două obiective coprimare, timpul până la deces şi timpul până la deces sau spitalizare din motive cardiovasculare, nu au fost semnificativ diferite între pacienţii care au luat rosuvastatină şi cei care au primit placebo.62

Statinele pot avea un efect neutru la pacienţii cu insuficienţă cardiacă deoarece pot să nu modifice mecanismele patologice ale insuficienţei cardiace, efectele lor nefavorabile le pot neutraliza efectele benefice, iar efectele specifice statinei pot

**FIGURA 50-3 Calea mevalonatului conduce la sinteza colesterolului. Produşii intermediari importanţi din calea mevalonatului includ izoprenoide, cum ar fi farnesil pirofosfat şi geranilgeranil pirofosfat, care au fost legate de activarea**

**semnalizării mediate de Ras şi Rho. Inhibitorii 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A (HMG-CoA) reductazei scad sinteza izoprenoidelor precum si a colesterolului, prin blocarea HMG-CoA reductazei. PP, pirofosfat. (Din Ramasubbu K, Mann DL: The emerging role of statins in the treatment of heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;47:342-344; and Dimmeler S, Mann D, Zeiher AM, et al. Emerging therapies and strategies in the treatment of heart failure. În Libby P, Bonow, Bonow, editorul DL, Braundn, DL, boala cardiacă, et al. Philadelphia, 2008, Elsevier, pp. 697-715.)**

fi variabil. Conform rezultatelor CORONA şi GISSI-HF, statinele nu trebuie iniţiate la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică decât dacă acest lucru este indicat de profilul lipidic al acestora. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică rezultată din cardiomiopatie ischemică, dovezile nu susţin iniţierea statinelor pentru insuficienţă cardiacă decât în cazul ischemiei sau când este indicat de ghidurile actuale pentru lipide.

Acizi graşi polinesaturaţi (vezi capitolele 11 şi 24)

Mici studii au evidenţiat efecte benefice ale acizilor graşi polinesaturaţi n-3 (PUFA) în bolile cardiovasculare, în afară de efectele lor favorabile asupra profilului lipidic. Aceste beneficii au fost atribuite efectelor lor benefice asupra inflamaţiei, funcţiei endoteliale, tensiunii arteriale, ritmului cardiac, tonusului autonom şi funcţiei ventriculare. La pacienţii cu boli cardiovasculare şi cu risc crescut de aritmii ventriculare, s-a demonstrat că suplimentarea cu PUFA are ca rezultat o scădere a aritmiilor ventriculare. au demonstrat o reducere cu 20% a mortalităţii, în mare parte atribuită unei scăderi a morţii subite.64

Pe baza acestor constatări, cercetătorii din studiul GISSI-HF au repartizat aleatoriu 6975 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă din clasa funcţională II până la IV NYHA pentru a primi PUFA sau placebo (FEVS medie = 33%). După o perioadă medie de urmărire de 3,9 ani, pacienţii cărora li s-a administrat PUFA au prezentat o îmbunătăţire mică, dar semnificativă a ratelor mortalităţii (hazard ratio ajustat, 0,91; interval de încredere 95,5%, 0,833 până la 0,998; P = 0,041) şi a ratelor de mortalitate sau de internare pentru tulburări cardiovasculare. Interesant a fost că reducerea mortalităţii a fost determinată în mare măsură de o reducere a decesului presupus din aritmie. Mai mult, anchetatorii au demonstrat că administrarea de AGPI la pacienţii cu insuficienţă cardiacă nu a determinat o creştere a evenimentelor adverse.65 Astfel, administrarea de AGPI la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este rezonabilă, cu eficacitate modestă şi un profil de siguranţă bun.

TERAPIA GENICA

Terapia genică reprezintă încă o altă abordare terapeutică nouă potenţială pentru tratamentul insuficienţei cardiace. Terapia genică implică manipularea expresiei sau a funcţiei genelor în scopul tratamentului unei anumite boli. Transferul genelor poate duce fie la exprimarea şi înlocuirea unui produs genetic lipsă, fie la supraexprimarea unei gene native sau străine al cărei produs poate preveni sau inversa un proces de boală. Această manipulare genetică poate fi realizată fie prin introducerea de ADN străin care codifică o

transgenă activă biologic în celule, fie prin transfecţia de lanţuri scurte de acizi nucleici, cunoscute sub denumirea de „deoxinucleotide", care modifică expresia genei endogene în celulele ţintă.

Pentru ca orice aplicare a terapiei genice să aibă succes clinic, trei elemente sunt esenţiale66: În primul rând, este necesar un vector sau un sistem de ambalare pentru a furniza materialul genetic. Vectorii pot fi distinşi ca vectori virali şi nevirali. Până acum, pentru bolile cardiace, vectorii virali par a fi cei mai eficienţi în atingerea unor niveluri ridicate de exprimare a genei trans în celulele postmitotice, cum ar fi cardiomiocitele. Aceşti vectori includ adenovirusuri recombinante şi virusuri adeno-asociate.67-68 În al doilea rând, este important ca vectorul să fie livrat în mod adecvat la ţesuturile afectate. Au fost descrise numeroase tehnici pentru transferul de gene cardiace in vivo, incluzând livrarea cateterului intracoronar, livrarea intramiocardică, tehnici de injecţie pericardică şi injecţii prin catetere introduse prin apexul ventricular stâng în timp ce aorta şi arterele pulmonare sunt încrucişate. Fiecare tehnică are avantaje şi dezavantaje66 (Figura 50-4). În al treilea rând, identificarea adecvată a genei ţintă este crucială. Pentru tratamentul insuficienţei cardiace, ţinte promiţătoare care au fost centrul cercetării transferului de gene au inclus gene implicate în sistemul miocardic de manipulare a calciului, sistemul de semnalizare p-adrenergic şi căile care afectează apoptoza cardiomiocitelor, aşa cum este rezumat în paragrafele care urmează.

**FIGURA 50-4 Diferite tehnici pentru transferul genelor cardiace in vivo. A, perfuzie coronariană. B, Injecţie intramiocardică. C, injecţie pericardică. D, clampare aortică. E, clamparea încrucişată a aortei şi a arterei pulmonare. IVC, vena cavă inferioară, SVC, vena cavă superioară. (Modificat din Hajjar RJ, del Monte F, Matsui T, et al. Prospects for gene therapy for heart failure. Circ Res 2000;86:616-621; şi Dimmeler S, Mann D, Zeiher AM, şi colab. Emerging therapies and strategies in the treatment of heart failure. În Libby P, Mann, Bonow editors, Heart et al. boala, Philadelphia, 2008, Elsevier, pp. 697-715.)**

Sistem de semnalizare P-adrenergic (vezi capitolul 10)

Se ştie că receptorul p-adrenergic (P-AR) joacă un rol critic în mediarea stării inotrope a inimii. Modificările sistemului p-AR miocardic preced şi însoţesc dezvoltarea insuficienţei cardiace la om. Aceste modificări includ reglarea descendentă a p-AR, decuplarea funcţională a p-AR rămase din sistemele de mesager al doilea, niveluri crescute de proteine G inhibitoare care atenuează semnalizarea p-AR şi reglarea în sus a kinazei p-AR 1 (p-ARK1), care pare să joace un rol important în reglarea scăderii p-AR în inima

supraexprimată în mi-702 transgenă. miocardul a demonstrat o contractilitate foarte sporită fără stări patologice manifeste.71 Această manipulare genetică a creat un interes considerabil în transferul genei p-AR în miocardul eşuat ca intervenţie terapeutică. S-a demonstrat că transferul de gene adenovirale al p2-AR uman şi al inhibitorului p-ARK1 are ca rezultat o semnalizare îmbunătăţită a p-AR în miocite într-un model de insuficienţă cardiacă de iepure. Modelele de insuficienţă cardiacă de iepure au dus la restabilirea semnalizării p-AR, precum şi la inversarea disfuncţiei ventriculare.75 De notat, stimularea excesivă a semnalizării p-AR (p1 şi p2) poate duce, de asemenea, la activarea căilor de semnalizare dezadaptative în inimă, precum şi la moartea miocitelor şi insuficienţa cardiacă.70,77.

Sistemul de manipulare a calciului (vezi capitolul 4)

Îmbunătăţirea contractilităţii miocardice prin manipularea nivelurilor de calciu intracelular a fost, de asemenea, o ţintă a cercetării terapiei genice (Figura 50-5). În inimile care suferă de insuficienţă, suprimarea activităţii ATPazei de calciu a reticulului sarcoplasmatic/endoplasmatic (SERCA) sau o reducere a proteinei SERCA pare să contribuie la anomaliile de manipulare a calciului şi contracţia miocardului. a fost însoţită de o îmbunătăţire a funcţiei miocardice sistolice şi diastolice.79-82 În plus, transferul de gene al SERCA la şobolanii cu insuficienţă cardiacă a dus la o supravieţuire îmbunătăţită, precum şi la îmbunătăţirea potenţialului energetic al inimii în deficienţă.83 Transferul genic in vitro al SERCA în cardiomiocite umane de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal a dus la o creştere a expresiei şi relaxare a insuficienţei cardiace, o creştere a contracţiei şi o creştere a activităţii pompei cardiace. viteze.79

Fosfolambanul este o proteină sarcomică care reglează activitatea SERCA.84 Rezultatele mai multor studii au sugerat că un raport anormal dintre fosfolamban şi SERCA contribuie în mod semnificativ la anomaliile de manipulare şi contracţie a calciului observate în miocardul ventricular defect.00,85. după transferul de gene al S100A1 (o proteină care leagă calciul), efectele benefice asupra contractilităţii cardiace, inclusiv manipularea normalizată a calciului şi activitatea SERCA îmbunătăţită, au fost observate în modelele experimentale şi umane de insuficienţă cardiacă.87

Supravieţuirea cardiomiocitelor (vezi capitolul 6)

Markeri morfologici şi biologici ai morţii celulare programate (apoptoză) au fost identificaţi în insuficienţa cardiacă umană, ceea ce sugerează că aceste căi pot contribui la pierderea cardiomiocitelor şi la disfuncţia cardiacă în insuficienţa cardiacă.88 Capacitatea de a bloca apoptoza cardiomiocitelor prin

Transferul de gene somatice este, prin urmare, un alt domeniu de investigaţie în curs.89-90. Transferul de gene care duce la supraexprimarea Bcl-2, o genă antiapoptotică, s-a dovedit că inhibă apoptoza cardiomiocitelor indusă de p53.91 În mod similar, transferul de gene al fosfoinozitid 3-kinazei şi a proteinelor kinazei a fost demonstrat, atât la blocarea enzimatică a antipoptotică B. apoptoza cardiomiocitelor in vitro.92 Într-un model de iepure,

transducţia celulelor cu gena pentru p35, un inhibitor al caspazei-3, a atenuat dezvoltarea insuficienţei cardiace.90 Dezvoltarea insuficienţei cardiace după infarctul miocardic este asociată cu pierderea cardiomiocitelor funcţionale şi înlocuirea cu un ţesut cicatricial bogat în fibroblaste. Aceasta a dus la încercarea de a transforma genetic fibroblastele cardiace în cardiomiocite funcţionale.93

Astfel, utilizarea terapiei genice pentru prevenirea şi tratamentul insuficienţei cardiace este foarte promiţătoare. Cu toate acestea, mai sunt multe de făcut înainte ca rezultatele acestor studii investigative de bază să poată fi aplicate terapiei genetice clinice la oamenii cu insuficienţă cardiacă.

Două studii clinice sunt în curs de desfăşurare în care cercetătorii evaluează transferul de gene al SERCA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Rezultatele sunt foarte aşteptate. Hajjar şi colegii94 au conceput un studiu de fază I/II de administrare intracoronară a virusului adeno-asociat serotip 1 (AAV1) şi SERCA2a la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, în care pacienţii vor fi supuşi iniţial administrării deschise a diferitelor doze de AAV1/SERCA2a. Într-o a doua etapă, pacienţii vor fi repartizaţi aleatoriu să primească diferite doze de AAV1/SERCA2a sau placebo într-un mod dublu-orb. Într-un al doilea studiu, 17 cercetători evaluează siguranţa şi eficacitatea administrării AAV6/SERCA2a la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică care sunt supuşi plasării de dispozitive de asistenţă ventriculară stângă.

ALTE TERAPII NOIVE

Sildenafil

Sildenafilul este un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei de tip 5. Prin urmare, creşte nivelurile de guanozin monofosfat ciclic (cGMP), ceea ce duce la activarea proteine kinazelor dependente de cGMP care mediază relaxarea muşchilor netezi vasculari şi, prin urmare, vasodilataţia.95 Date mai noi implică rolul protein kinazelor dependente de cGMP în inversarea hipertrofiei ventriculare prin inhibarea semnalului hipertrofiei din aval (fig.5906).

Sildenafilul s-a dovedit a fi benefic în tratamentul pacienţilor cu hipertensiune pulmonară prin scăderea presiunii arterelor pulmonare fără a avea un efect semnificativ asupra presiunilor sistemice. Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă prezintă rezultate mai proaste şi poate fi o contraindicaţie la terapii precum transplantul cardiac.97

Sildenafilul a fost evaluat pentru tratamentul insuficienţei cardiace sistolice în studii clinice mici. Lewis şi asociaţii98 au evaluat efectul acut al sildenafilului asupra hemodinamicii cardiace invazive, a schimbului de gaze şi a ventriculografiei cu radionuclizi de prim pasaj în repaus şi în timpul efortului la 13 pacienţi cu insuficienţă cardiacă clasa III NYHA. Administrarea de sildenafil a fost asociată cu scăderea presiunii arteriale pulmonare în repaus, a rezistenţei vasculare sistemice şi a rezistenţei vasculare pulmonare şi cu o creştere a indicelui cardiac în repaus, fără a modifica presiunea arterială medie, frecvenţa

cardiacă sau presiunea capilară pulmonară. În timpul efortului, sildenafilul a redus presiunea arterială pulmonară şi rezistenţa vasculară pulmonară. Mai mult, consumul maxim de oxigen (Vo2max) a crescut, răspunsul ventilator la debitul de dioxid de carbon (panta Ve/Vco2) a scăzut şi fracţia de ejecţie a ventriculului drept a crescut după administrarea de sildenafil. Astfel, anchetatorii au reuşit să demonstreze că sildenafilul are un efect vasodilatator pulmonar selectiv cu un efect redus asupra tensiunii arteriale sistemice, frecvenţei cardiace şi presiunii capilare pulmonare. Efectul vasodilatator pulmonar duce la o creştere a funcţiei ventriculului drept şi, posibil ca urmare, la o creştere a debitului cardiac.98 Creşterea debitului cardiac, împreună cu alte mecanisme, poate să fi contribuit la îmbunătăţirea capacităţii de efort. De remarcat, celălalt vasodilatator pulmonar selectiv, oxidul nitric inhalat, are dezavantajul de a creşte presiunea capilară pulmonară şi de a induce edem pulmonar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.99

Într-un alt studiu, Bussotti şi colegii100 au evaluat efectele acute ale sildenafilului asupra mecanicii pulmonare în repaus şi în timpul efortului prin administrarea de doze de 25 mg şi 100 mg de sildenafil la 22 de pacienţi de sex masculin cu insuficienţă cardiacă sistolică (clasa II sau III NYHA). Administrarea de sildenafil a fost asociată cu îmbunătăţiri ale perfuziei pulmonare, difuziei gazelor şi mecanicii pulmonare.

Au fost efectuate studii ulterioare pentru a examina eficacitatea cronică a sildenafilului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

**FIGURA 50-6 Sildenafil şi hipertrofie. Sildenafilul creşte guanozin monofosfatul ciclic intracelular (cGMP) prin inhibarea fosfodiesterazei 5 (PDE5A). Apoi cGMP activează protein kinaza de tip 1 dependentă de cGMP (PKG-1). PKG-1, la rândul său, inhibă mai multe căi de semnalizare în aval care promovează hipertrofia. Akt, Protein kinaza B; CaMK, protein kinaze dependente de calciu/calmodulină; CN, calcineurină; eNOS, oxid nitric sintază endotelial; GPCR, receptor cuplat cu proteina G; Gq, proteină G heterotrimerică; GSK3, glicogen sintaza kinaza 3; iNOS, sintaza de oxid nitric inductibil; IRAG, proteină asociată receptorului I de inozitol 1,4,5-trifosfat; nNOS, oxid nitric sintază neuronală; MAPK, protein kinază activată de mitogen; MEF2, factorul de amplificare a miocitelor 2; MKP-1, protein kinaza fosfataza-1 activată de mitogen; NFAT, factorul nuclear al celulelor T activate; NO, oxid nitric; PI3Ky, fosfoinozitid 3-kinaza y; PLB, fosfolamban; PP1M, miozin fosfatază; RGS2, regulator al semnalizării proteinei G 2; RyR, receptor de rianodină; SER-CA, reticulul sarcoplasmatic/endoplasmatic adenozin trifosfatază de calciu; sGC, guanilat ciclază solubilă; SR, reticul sarcoplasmatic; TF, factori de transcripţie. (Din Mendelsohn, ME: Viagra: now mending hearts. Nat Med 2005;11[2]:115-11 6.)**

Lewis şi asociaţii98 au repartizat aleatoriu 34 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă din clasa funcţională II sau III NYHA (LVEF < 40%) şi hipertensiune pulmonară (tensiune arterială pulmonară medie > 25 mm Hg) pentru a primi 12 săptămâni de tratament cu sildenafil sau placebo. Pacienţii trataţi cu sildenafil au demonstrat o creştere semnificativ mai mare a Vo2max şi o rezistenţă vasculară pulmonară în repaus semnificativ mai scăzută. Restul parametrilor hemodinamici de repaus nu au diferit semnificativ între pacienţii trataţi cu sildenafil şi placebo. În timpul exerciţiilor fizice, pacienţii trataţi cu sildenafil au prezentat o scădere semnificativă a rezistenţei vasculare pulmonare şi creşteri ale volumului şi debitul cardiac, în comparaţie cu primitorii placebo. Mai mult, pacienţii trataţi cu sildenafil au demonstrat o creştere semnificativă a fracţiei de ejecţie a ventriculului drept în repaus şi în timpul efortului, dar nicio modificare a dimensiunii VS sau a FEVS. În ceea ce priveşte simptomele, scorul Minnesota Living with Heart Failure şi clasa funcţională NYHA s-au îmbunătăţit semnificativ la pacienţii trataţi cu sildenafil. Ratele evenimentelor adverse au fost similare în cele două grupuri, cu excepţia durerilor de cap, care au fost mai frecvente la pacienţii trataţi cu sildenafil. Lewis şi asociaţii au concluzionat că la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică cu hipertensiune pulmonară, administrarea prelungită de sildenafil a scăzut în siguranţă rezistenţa vasculară pulmonară, a îmbunătăţit funcţia ventriculului drept şi, posibil, ca urmare a acestor apariţii, a condus la o creştere a volumului şi a debitului cardiac. În plus, sildenafilul a îmbunătăţit semnificativ Vo2max.98 Aceste constatări în sine sunt foarte valoroase, dar sunt şi importante în contextul siguranţei: Sildenafilul poate fi utilizat în siguranţă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi hipertensiune pulmonară, spre deosebire de alte vasodilatatoare pulmonare. În contrast, antagonistul endotelinei bosentan a fost asociat cu retenţia de lichide şi eşecul de a îmbunătăţi simptomele insuficienţei cardiace101, iar analogul prostaciclinei epoprostenol a fost asociat cu o mortalitate crescută, în special la pacienţii cu boală coronariană.102

Cercetătorii dintr-un al doilea studiu au evaluat, de asemenea, efectul cronic al sildenafilului asupra hemodinamicii, precum şi a dinamicii exerciţiilor fizice. Guazzi şi colegii103 au repartizat aleatoriu 46 de bărbaţi cu insuficienţă cardiacă clasa funcţională II sau III NYHA (prezenţa hipertensiunii pulmonare nu a fost necesară pentru includere) pentru a primi sildenafil sau placebo. La 3 şi 6 luni, pacienţii trataţi cu sildenafil au demonstrat o reducere a presiunii arteriale pulmonare sistolice, o reducere a efectului ergoreflex asupra ventilaţiei, o îmbunătăţire a pantei de producţie de Vco2 şi Vo2max şi îmbunătăţiri ale scorului de dificultăţi respiratorii şi vasodilataţie mediată de flux. Îmbunătăţirea eficienţei exerciţiului a fost atribuită îmbunătăţirii hemodinamicii cardiopulmonare şi îmbunătăţirii sensibilităţii reflexului ergoventilator (un reflex care cuplează mecanoreceptorii sau chemoreceptorii, sau ambii, în exercitarea muşchilor scheletici la controlul ventilaţiei), care, la rândul său, a fost posibil rezultatul îmbunătăţirii perfuziei muşchilor scheletici.

Creşterea debitului cardiac cu tratamentul cu sildenafil a fost atribuită în mare măsură unei îmbunătăţiri a funcţiei ventriculului drept (care rezultă din scăderea presiunii în artera pulmonară) şi unei scăderi a rezistenţei vasculare sistemice. Mai multe observaţii susţin conceptul că sildenafilul are proprietăţi inotrope pozitive. La pacienţii cărora li s-a administrat oxid nitric inhalat cu reduceri comparabile ale rezistenţei vasculare pulmonare,

o creştere a debitului cardiac nu a fost observată în comparaţie cu sildenafil.104 Mai mult, Nagendran şi asociaţii105 au confirmat o lipsă a fosfodiesterazei de tip 5 în miocardul ventricularului drept uman normal, dar au putut demonstra prezenţa acesteia în ventricul drept hipertrofiocardic. În plus, au reuşit să arate un efect inotrop pozitiv cu inhibarea fosfodiesterazei de tip 5 în acest ţesut. Mecanismul inotropiei pozitive rămâne de elucidat.

Mai mult, date noi interesante sugerează că protein kinazele dependente de cGMP sunt implicate în inversarea hipertrofiei miocardice şi în îmbunătăţirea ulterioară a funcţiei ventriculare; astfel, inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5 pot avea un rol în tratamentul hipertrofiei ventriculare şi remodelării inverse. Într-un model animal de hipertrofie ventriculară indusă de suprasolicitarea presiunii, administrarea de sildenafil a prevenit dezvoltarea hipertrofiei ventriculare şi, la animalele cu hipertrofie stabilită, a inversat hipertrofia. Mecanismele postulate sunt manipularea îmbunătăţită a calciului, creşterea indusă de sildenafil a concentraţiei de cGMP şi, astfel, creşterea activităţii protein kinazei dependente de cGMP, care, la rândul său, pare să conducă la o scădere a semnalizării hipertrofiei în aval. În acelaşi timp, animalele tratate cu sildenafil au prezentat o îmbunătăţire a funcţiei sistolice ventriculare.96-106

Aceste descoperiri sunt foarte încurajatoare şi sugerează că sildenafilul poate scădea cu succes şi în siguranţă presiunea arterei pulmonare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolice şi poate îmbunătăţi simptomele şi capacitatea de efort chiar şi la pacienţii cu inimă.

insuficienţă dar fără hipertensiune pulmonară semnificativă.103 Sunt necesare studii clinice prospective mai mari pentru a confirma aceste constatări şi pentru a evalua beneficiul acestui agent asupra rezultatelor morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică. Mai mult, dovezile că sildenafilul poate inversa hipertrofia sugerează că poate avea un rol în tratamentul insuficienţei cardiace diastolice, aşa cum este analizat în detaliu în capitolul 48.

Inhibitor al curentului If în nodul sinoatrial (Ivabradină)

Ivabradina este un agent nou care scade selectiv ritmul cardiac prin modificarea curenţilor electrici din nodul sinusal. Este un inhibitor al curentului If în nodul sinoatrial, ceea ce duce la o scădere a frecvenţei cardiace fără a afecta tensiunea arterială, contractilitatea şi alte aspecte ale conducerii intracardiace.107-110 Utilizarea ivabradinei la pacienţii cu boală coronariană şi disfuncţie sistolică VS se bazează pe experienţa că o frecvenţă cardiacă ridicată este asociată cu o mortalitate crescută la pacienţii cu boală coronariană şi beneficiază semnificativ de mortalitate coronariană. pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică VS care sunt trataţi cu p-blocante.111-112 Mai mult, analizele retrospective ale mai multor studii cu p-blocante la pacienţii cu insuficienţă cardiacă au demonstrat că reducerea frecvenţei cardiace era predictivă pentru supravieţuire. Acest rezultat este atribuit parţial scăderii cererii miocardice de oxigen cu frecvenţă cardiacă mai scăzută.113

În studiul „Evaluarea morbidităţii-mortalităţii a inhibitorului I(f) ivabradină la pacienţii cu boală coronariană şi disfuncţie ventriculă stângă" (BEAUTIFUL), 10.917 pacienţi cu boală

coronariană şi FEVS de 40% sau mai mică (~60% au fost clasificaţi ca fiind clasa funcţională II NYHA) sau au fost clasificaţi aleatoriu în clasa funcţională II NYHA. La 12 luni, ivabradina a redus frecvenţa cardiacă cu 6 bătăi/minut, în comparaţie cu placebo. Cu toate acestea, ivabradina nu a avut nici un efect asupra obiectivului primar (un obiectiv compozit de deces cardiovascular, spitalizare pentru infarct miocardic acut şi spitalizare pentru insuficienţă cardiacă nou-apariţie sau agravare) sau asupra vreunuia dintre obiectivele secundare (inclusiv mortalitatea de toate cauzele şi internările pentru agravarea insuficienţei cardiace). De notat, analiza subgrupurilor nu a demonstrat nicio diferenţă între subiecţii cu clase funcţionale I şi II NYHA şi cei cu insuficienţă cardiacă clasa III sau la pacienţii cu FEVS de 35% sau mai mare faţă de FEVS mai mică de 35%. Mai mult, o analiză de subgrup prespecificată a pacienţilor cu inimi de 75 bpm sau mai mare nu a evidenţiat nicio diferenţă semnificativă în obiectivul primar; cu toate acestea, a demonstrat o scădere a spitalizărilor pentru infarct miocardic fatal şi nefatal şi revascularizare coronariană.114 În ceea ce priveşte insuficienţa cardiacă, efectele neutre ale ivabradinei în acest studiu ar putea fi explicate de un potenţial beneficiu la pacienţii mai simptomatici (majoritatea pacienţilor din studiu au avut clasele I şi II NYHA) şi faptul că nu sunt neapărat legate de calităţile inhibitoare ale insuficienţei cardiace. responsabil pentru beneficiile legate de mortalitate şi morbiditate observate cu aceşti agenţi. Studiul SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial) a randomizat 6558 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă de clasa II-IV NYHA, o FEVS <35%, o frecvenţă cardiacă în repaus > 70 bpm şi o spitalizare pentru insuficienţă cardiacă în anul precedent pentru a primi fie placebo, fie ivabradină, cu doze iniţiale de maxim 5 mg pe zi, cu o doză iniţială maximă de 5 mg. doza de 7,5 mg de două ori pe zi pentru a obţine o frecvenţă cardiacă în repaus de 50 până la 60 bpm.114a Toţi pacienţii primeau medicamente standard pentru insuficienţă cardiacă, inclusiv inhibitori ECA sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină, beta-blocante, antagonişti aldosteronului şi diuretice. Obiectivul principal al studiului a fost un compus de deces cardiovascular sau internare la spital pentru agravarea insuficienţei cardiace. Pe o perioadă medie de urmărire de 23 de luni, pacienţii care au luat ivabradină au prezentat o reducere semnificativă (p < 0,001) a decesului cardiovascular sau a spitalizării pentru agravarea insuficienţei cardiace în comparaţie cu grupul de control (HR 0-82, 95% CI 0-75-0-90). Efectele au fost determinate în primul rând de o reducere a spitalizărilor pentru agravarea insuficienţei cardiace (21% placebo faţă de 16% ivabradină; HR 0-74, 0-66-0-83; p <0-0001), în timp ce impactul general asupra decesului cardiovascular a fost mai puţin puternic (5% placebo faţă de 3% ivabradină = 3% ivabradină; 0-014). Interesant, HR pentru obiectivul principal a fost 0,93 (95% CI 0,80-1,08) pentru pacienţii care aveau o frecvenţă cardiacă <77 bpm la momentul iniţial, dar a fost de 0,75 (95% CI 0,67-0,85) printre cei cu rate >77 bpm la momentul iniţial. Diferenţa dintre aceste subgrupuri a fost semnificativă din punct de vedere statistic (p = 0,029).

Stimularea vagală

În ceea ce priveşte sistemul nervos autonom, în insuficienţa cardiacă s-a demonstrat o creştere a tonusului simpatic şi o scădere a tonusului vagal. Această constelaţie a fost asociată cu un rezultat mai rău pe termen lung la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.115

Încercările de a bloca efectele sistemului nervos simpatic prin utilizarea p-blocantelor au dus la beneficii semnificative legate de morbiditate şi mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Accentul cercetării este îndreptat către efectele îmbunătăţirii tonusului vagal la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

În studiile pe animale, şobolanii care au suferit stimulare vagală au demonstrat o scădere semnificativă a presiunii diastolice terminale ale VS şi o creştere a contractilităţii VS în comparaţie cu şobolanii trataţi cu simulare. Mai mult, stimularea vagală a crescut semnificativ ratele de supravieţuire la 140 de zile.116 În mod similar, Zucker şi colegii117 au studiat stimularea vagală la 15 câini cu insuficienţă cardiacă indusă de stimulare: 7 câini cu stimulare a baroreceptorilor au fost comparaţi cu 8 câini fără stimulare a baroreceptorilor. Câinii care au suferit stimulare cu baroreceptori au demonstrat rate de supravieţuire îmbunătăţite semnificativ şi niveluri plasmatice mai scăzute de norepinefrină, cu o creştere mai mică a nivelurilor plasmatice de angiotensină II. Interesant, presiunea arterială, ritmul cardiac în repaus şi presiunea VS nu au fost diferite între cele două grupuri. Anchetatorii au concluzionat că stimularea vagală a dus la suprimarea activării neurohormonale, care a fost asociată cu o supravieţuire îmbunătăţită.

În studiile umane iniţiale, Schwartz şi asociaţii118 au evaluat opt pacienţi cu insuficienţă cardiacă cărora li s-a implantat un stimulator vagal. La evaluarea de urmărire la 6 luni, s-au observat îmbunătăţiri ale clasei funcţionale NYHA, scorul calităţii vieţii şi volumul sistolic final al VS. De Ferrari119 a prezentat rezultatele stimulării vagale la 32 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă sistolică NYHA clasa funcţională II până la IV. La 6 luni, pacienţii au demonstrat creşteri semnificative ale funcţiei VS, distanţei de mers pe jos de 6 minute şi scorului de calitate a vieţii. Stimularea vagală pare astfel a fi o nouă cale interesantă în tratamentul insuficienţei cardiace, care ar putea fi adăugată la armamentarul actual de tratament. Cu toate acestea, până în prezent, studiile pe oameni au fost mici şi nerandomizate şi sunt necesare date mai mari, randomizate pentru a evalua definitiv eficacitatea şi siguranţa acestei strategii de tratament.

Testosteron

Sindromul de insuficienţă cardiacă este o tulburare multisistemică în care principala anomalie, disfuncţia sistolică VS, nu este întotdeauna predictivă pentru rezultatul pe termen lung şi capacitatea funcţională. Unul dintre factorii care contribuie la scăderea capacităţii funcţionale este pierderea forţei muşchilor scheletici şi oboseala musculară.120 Mecanismul de bază al oboselii musculare este probabil multifactorial şi include stimularea p-adrenergică cronică, inflamaţia sistemică, speciile reactive de oxigen şi rezistenţa la insulină.120-121.

Deficienţa de testosteron a fost, de asemenea, implicată ca un factor cauzator al oboselii musculare la pacienţii cu inimă

**738, în special la pacienţii cu caşexie cardiacă.122 Puţine studii mici la pacienţii de sex masculin cu insuficienţă cardiacă au demonstrat o îmbunătăţire a capacităţii**

**funcţionale cu suplimentarea cu testosteron.123-124 Într-un studiu din 2009 al lui Caminiti şi colegii125, 70 de bărbaţi în vârstă cu clasa funcţională NYHA II sau III au primit tratament aleatoriu cu insuficienţă cardiacă sistolica CH350 aleatoriu. testosteron sau placebo, în plus faţă de terapia standard pentru insuficienţă cardiacă. La urmărire, pacienţii cărora li s-a administrat testosteron au prezentat o creştere semnificativă a Vo2max, o îmbunătăţire a forţei muşchilor picioarelor, o îmbunătăţire a sensibilităţii la insulină şi o creştere a sensibilităţii baroreceptorilor. Pacienţii trataţi cu testosteron au crescut şi ei în greutate şi au prezentat o creştere semnificativă a hematocritului. Nu s-a observat nicio diferenţă semnificativă în funcţie de VS între cele două grupuri, ceea ce sugerează că creşterea capacităţii funcţionale ar fi putut rezulta din alţi factori, inclusiv îmbunătăţirea forţei musculare periferice, îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină şi creşterea hematocritului. Interesant este că efectele benefice ale testosteronului au fost observate la pacienţii ale căror niveluri iniţiale de testosteron au fost scăzute sau normale, dar pacienţii cu deficienţă de testosteron au prezentat un răspuns mai notabil. Mai multe probleme importante, inclusiv selecţia pacienţilor şi problemele de siguranţă ale tratamentului pe termen lung, trebuie rezolvate înainte ca suplimentarea cu testosteron să devină o strategie de tratament acceptată.**

STRATEGII NOI DE TRATAMENT PENTRU INSUFICIENTA CARDIACA DE ETIOLOGII SPECIFICE

Rezistenţa la insulină şi insuficienţa cardiacă (vezi capitolul 20)

După cum sa discutat mai devreme, metabolismul cardiac trece de la predominant FFA la metabolismul glucozei în contextul hipoxiei/ischemiei tisulare. Cu toate acestea, dacă este prezentă rezistenţa la insulină, s-a observat o creştere a utilizării FFA, ceea ce duce la un metabolism energetic mai puţin eficient.126-128 Mai mult, pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu diabet zaharat demonstrează rezistenţă miocardică la insulină cu absorbţie redusă de glucoză, parţial atribuită nivelurilor crescute de FFA circulant.129 absorbţia poate duce la lipotoxicitate şi la dezvoltarea unei cardiomiopatii.131,132.

Administrarea de agonişti ai receptorului activat de proliferarea peroxizomilor y (PPARy), cum ar fi tiazolidinedione, care cresc glucoza şi scad utilizarea FFA, s-a dovedit că previne dezvoltarea cardiomiopatiei.133,134 Cu toate acestea, utilizarea tiazolidindionelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă a fost limitată deoarece prezintă un risc de retenţie de lichide, precum şi alţi agenţi miocardici,136135, precum infarctul miocardic. dicloroacetatul137 şi etomoxirul,138 care promovează metabolismul glucozei şi scad metabolismul FFA s-a dovedit, de asemenea, că protejează împotriva dezvoltării cardiomiopatiei.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), un agent antidiabetic, creşte secreţia postprandială de insulină şi îmbunătăţeşte sensibilitatea la insulină. Pe lângă efectele sale asupra metabolismului glucozei, receptorii GLP-1 pot fi găsiţi pe celulele musculare netede vasculare, cardiomiocite şi endoteliul coronarian şi muşchiul neted, ceea ce implică rolul

său în sistemul cardiovascular. vasodilataţie mediată de flux.141 În plus, rezultatele studiilor preliminare la animale şi la oameni sugerează că GLP-1 poate fi implicat în protecţia miocardică în timpul ischemiei, cu o scădere a dimensiunii infarctului şi îmbunătăţirea mişcării peretelui regional şi a funcţiei globale ale VS.142-144.

În insuficienţa cardiacă cronică, administrarea de GLP-1 a fost asociată cu o îmbunătăţire a funcţiei VS. Într-un model de câine de cardiomiopatie indusă de stimulare, administrarea de GLP-1 a dus la creşteri semnificative ale VS AP/AT şi ale volumului stroke şi scăderi ale presiunii fine-diastolice ale VS, frecvenţei cardiace şi rezistenţei vasculare sistemice. Cincizeci de şobolani au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi o perfuzie de 3 luni de GLP-1 sau placebo. Cei trataţi cu GLP-1 au demonstrat o supravieţuire îmbunătăţită şi o funcţie conservată a VS în comparaţie cu cei cărora li sa administrat placebo. Mai mult, tratamentul cu GLP-1 a fost asociat cu creşterea absorbţiei miocardice de glucoză şi scăderea apoptozei miocitelor.

Mai multe studii mici pe oameni au sugerat, de asemenea, un beneficiu al GLP-1 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică. Într-un studiu pe 12 pacienţi cu insuficienţă cardiacă de clasă funcţională NYHA III sau IV, o perfuzie continuă de GLP-1 timp de 12 săptămâni a îmbunătăţit FEVS (cu 21% până la 27%) şi capacitatea funcţională, chiar şi la pacienţii fără diabet zaharat147. perfuzia de GLP-1 a produs îmbunătăţiri semnificative ale FEVS şi ale mişcării globale şi regionale ale peretelui.144 Într-un mic studiu pe 15 pacienţi cu insuficienţă cardiacă care au primit o perfuzie de 48 de ore de GLP-1, totuşi, nu a existat nicio îmbunătăţire a indicelui cardiac sau FEVS şi a existat o creştere îngrijorătoare mică, dar semnificativă a frecvenţei cardiace şi a tensiunii arteriale diastolice.

Mecanismele de bază ale efectelor vasodilatatoare, protecţia împotriva ischemiei şi îmbunătăţirea funcţiei VS sunt neclare. Deşi concluziile din aceste studii mici sunt în cea mai mare parte promiţătoare, rezultate similare trebuie reproduse în studii mai mari, randomizate, cu o analiză mai atentă a siguranţei şi fezabilităţii atunci când GLP-1 este adăugat la tratamentul deja stabilit al insuficienţei cardiace. Mai mult, GLP-1 trebuie administrat sub formă de perfuzie şi are un timp de înjumătăţire foarte scurt; prin urmare, agoniştii GLP-1 alternativi ar putea fi nevoie să fie studiaţi.

Cardiomiopatie peripartum

Cardiomiopatia peripartum este o afecţiune rară, dar potenţial letală pentru care cauza şi mecanismele fiziopatologice sunt necunoscute. Mecanismele potenţiale includ modificările miocardice inflamatorii, autoimune şi oxidative mediate de stres. Tratamentul recomandat este, în esenţă, terapia medicală standard pentru insuficienţa cardiacă, cu atenţie la siguranţa agenţilor în timpul sarcinii şi în perioada postpartum. Utilizarea bromocriptinei, un agonist al receptorului dopaminergic D2, a fost investigată în tratamentul cardiomiopatiei peripartum. Stresul oxidativ în timpul sarcinii sau în perioada postpartum poate duce la scindarea moleculei convenţionale de prolactină într-o moleculă de prolactină care pare să aibă un efect dăunător asupra miocardului prin promovarea apoptozei, vasoconstricţiei şi inflamaţiei.149,150 Bromocriptina inhibă secreţia de prolactină; când a

fost administrat într-un model de şoarece de cardiomiopatie peripartum, a fost prevenită dezvoltarea cardiomiopatiei peripartum.150 În mai multe raportări de cazuri umane de cardiomiopatie peripartum, tratamentul cu bromocriptină a dus la îmbunătăţirea stării clinice şi a funcţiei VS. Cu toate acestea, pacienţii afectaţi au fost trataţi şi cu medicamente standard pentru insuficienţa cardiacă (inhibitori ECA şi p-blocante). Astfel, îmbunătăţirea poate fi atribuită recuperării naturale, tratamentului cu medicamente recomandate pentru insuficienţă cardiacă sau tratamentului cu bromocriptină sau unei combinaţii a acestora.151,152 Într-un mic studiu uman nerandomizat pe 12 paciente gravide cu antecedente de cardiomiopatie peripartum în timpul unei sarcini anterioare, 6 paciente au fost tratate cu bromocriptină, în timp ce pacientele au primit tratament standard6. Toţi pacienţii trataţi cu bromocriptină au avut o

sarcină fără evenimente, naştere şi perioada postpartum fără recurenţa cardiomiopatiei. În contrast, toţi cei 6 pacienţi care au primit terapia standard au dezvoltat cardiomiopatie peripartum recurentă, dintre care 3 pacienţi au murit.153 Deşi dezvoltarea acestei abordări de tratament pare promiţătoare, aceste constatări sunt limitate la serii de cazuri mici, nerandomizate. Mai mult decât atât, mai multe rapoarte au indicat efecte secundare grave ale bromocriptinei, inclusiv infarctul miocardic şi dezvoltarea unei cardiomiopatii.154-155 Astfel, problemele de siguranţă, selecţia pacienţilor şi problemele legate de doză ar putea trebui clarificate înainte de a începe studii prospective, randomizate mai mari ale bromocriptinei în cardiomiopatia peripartum.

REZUMAT

Strategiile neurohormonale actuale nu previn complet progresia bolii în insuficienţa cardiacă. Astfel, terapia actuală pentru insuficienţa cardiacă ar trebui privită ca o „lucrare în curs”. Deşi nu se ştie de ce insuficienţa cardiacă progresează la pacienţii care primesc terapie optimă cu inhibitori ai ECA şi f5-blocante, o explicaţie la care s-a făcut aluzie în acest capitol este că aceşti agenţi nu antagonizează direct sau suficient toate sistemele biologice care se activează în cazul insuficienţei cardiace. În consecinţă, o direcţie logică pentru viitoarele terapii pentru insuficienţa cardiacă este dezvoltarea strategiilor terapeutice care antagonizează mai eficient sistemele neurohormonale despre care se crede că sunt dăunătoare. Aceste noi strategii de tratament neurohormonal vor fi probabil adjuvante strategiilor clinice existente pentru ameliorarea simptomelor şi prevenirea progresiei bolii. Cu toate acestea, este posibil să nu fie fezabilă să se antagonizeze toate sistemele care sunt activate în cazul insuficienţei cardiace şi un astfel de antagonism poate fi chiar dăunător, întrucât activarea neurohormonală este în primul rând un mecanism compensator şi vital pentru supravieţuirea în situaţia acută. În consecinţă, ţintele terapeutice viitoare în insuficienţa cardiacă vor trebui probabil să se extindă dincolo de sistemele neurohormonale antagonizante. Progresele în livrarea construcţiilor genice în sistemul vascular sau miocard ridică posibilitatea importantă ca abordările genetice terapeutice să poată fi utilizate într-o zi pentru a atenua progresia insuficienţei cardiace. Aceste strategii mai noi ar putea fi, de asemenea, adjuvante şi posibil sinergice cu strategiile terapeutice existente pentru tratarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.

REFERINȚE

Goldsmith, SR (1999). Vasopresina: o țintă terapeutică în insuficiența cardiacă congestivă? J Card Fail, 5, 347-356.

Udelson, JE, Smith, WB, Hendrix, GH şi colab. (2001). Efectele hemodinamice acute ale conivaptanului, un antagonist dublu al receptorilor de vasopresină V(1A) şi V(2), la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Circulation, 104, 2417-2423.

Gheorghiade, M., Gattis, WA, O'Connor, CM, et al. (2004). Efectele tolvaptanului, un antagonist al vasopresinei, la pacienţii spitalizaţi cu agravarea insuficienţei cardiace: un studiu controlat randomizat. JAMA, 291, 1963-1971.

Gheorghiade, M., Niazi, I., Ouyang, J., et al. (2003). Blocarea receptorilor de vasopresină V2 cu tolvaptan la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: rezultate dintr-un studiu dublu-orb, randomizat. Circulation, 107, 2690-2696.

Konstam, MA, Gheorghiade, M., Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele tolvaptanului oral la pacienţii spitalizaţi pentru agravarea insuficienţei cardiace: EVEREST Outcome Trial. JAMA, 297, 1319-1331.

Gheorghiade, M., Konstam, MA, Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele clinice pe termen scurt ale tolvaptanului, un antagonist oral al vasopresinei, la pacienţii spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă: studiile clinice EVEREST. JAMA, 297, 1332-1343.

McMurray, JJ, Teerlink, JR, Cotter, G., şi colab. (2007). Efectele tezosentanului asupra simptomelor şi rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută: studiile controlate randomizate VERITAS. JAMA, 298, 2009-2019.

Modlinger, PS şi Welch, WJ (2003). Antagonişti ai receptorilor de adenozină A1 şi rinichi. Curr Opin Nephrol Hypertens, 12, 497-502.

Gottlieb, SS (2001). Efectele renale ale antagoniştilor receptorilor de adenozină A în insuficienţa cardiacă congestivă. Drugs, 61, 1387-1393.

Funaya, H., Kitakaze, M., Node, K., et al. (1997). Nivelurile de adenozină plasmatică cresc la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 95, 1363-1365.

Givertz, MM, Massie, BM, Fields, TK şi colab. (2007). Efectele KW-3902, un antagonist al receptorului de adenozină A, asupra diurezei şi funcţiei renale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată şi insuficienţă renală sau rezistenţă la diuretic. J Am Coll Cardiol, 50, 1551-1560.

Dittrich, HC, Gupta, DK, Hack, TC şi colab. (2007). Efectul KW-3902, un antagonist al receptorului de adenozină A1, asupra funcţiei renale şi a fluxului plasmatic renal la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă şi insuficienţă renală. J Card Fail, 13, 609-617.

Gottlieb, SS, Brater, DC, Thomas, I., şi colab. (2002). BG9719 (CVT-124), un antagonist al receptorului de adenozină A1, protejează împotriva scăderii funcţiei renale observată cu terapia diuretică. Circulation, 105, 1348-1353.

Greenberg, B., Thomas, I., Banish, D., şi colab. (2007). Efectele dozelor orale multiple ale unui antagonist de adenozină A1, BG9928, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: rezultatele unui studiu de creştere a dozei controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol, 50, 600-606.

Cotter, G., Dittrich, HC, Weatherley, BD, şi colab. (2008). Studiul pilot PROTECT: un studiu randomizat, controlat cu placebo, de determinare a dozei a rolofilinei, antagonist al receptorului de adenozină A1, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută şi insuficienţă renală. J Card Fail, 14, 631-640.

Metra, M., O'Connor. C., Massie. B., Cotter. G. şi colab. Comitetul Executiv PROTECT: Studiu PROTECT: Efectele rolofilinei la pacienţii cu sindrom de insuficienţă cardiacă acută şi insuficienţă renală. Numărul de sesiune 3584-3585, Reuniunea Societăţii Europene de Cardiologie, 1 septembrie 2009, Barcelona, Spania. http://www.escardio.org/ congresses/esc-2009/congress-reports/Pages/708003-708004-metra-jessup.aspx.

Institutele Naţionale de Sănătate din SUA. ClinicalTrials.gov (registru online): http://clinicaltr ials.gov/. Accesat la 2 martie 2010.

Forssmann, W., Meyer, M. şi Forssmann, K. (2001). Sistemul urodilatinic renal: implicaţii clinice. Cardiovasc Res, 51, 450-462.

Carstens, J., Jensen, KT şi Pedersen, EB (1997). Efectul perfuziei cu urodilatină asupra hemodinamicii renale, funcţiei tubulare şi hormonilor vasoactivi. Clin Sci (Londra), 92, 397-407.

Bestle, MH, Olsen, NV, Christensen, P., şi colab. (1999). Efectele cardiovasculare, endocrine şi renale ale urodilatinei la oamenii normali. Am J Physiol, 276, R684-R695.

Mitrovic, V., Seferovic, PM, Simeunovic, D., et al. (2006). Efectele hemodinamice şi clinice ale ularitidei în insuficienţa cardiacă decompensată. Eur Heart J, 27, 2823-2832.

Felker, GM şi O'Connor, CM (2001). Utilizarea raţională a terapiei inotrope în insuficienţa cardiacă. Curr Cardiol Rep, 3, 108-113.

Packer, M. (1993). Căutarea agentului inotrop pozitiv ideal. N Engl J Med, 329, 201-202.

Sorsa, T., Pollesello, P., Rosevear, PR, et al. (2004). Legarea stereoselectivă a levosimendanului de troponina C cardiacă determină sensibilizare la Ca2+. Eur J Pharmacol, 486, 1-8.

Ajiro, Y., Hagiwara, N., Katsube, Y., et al. (2002). Levosimendan creşte curentul de Ca(2+) de tip L prin inhibarea fosfodiesterazei-3 în miocitele cardiace umane. Eur J Pharmacol, 435, 27-33.

Kopustinskiene, DM, Pollesello, P. şi Saris, NE (2004). Efectele specifice potasiului ale levosimendanului asupra mitocondriilor inimii. Biochem Pharmacol, 68, 807-812.

Slawsky, MT, Colucci, WS, Gottlieb, SS şi colab. (2000). Efectele hemodinamice şi clinice acute ale levosimendanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Anchetatorii de studiu. Circulation, 102, 2222-2227.

Packer, Milton, Investigatorii studiului REVIVE II: REVIVE II: Studiu multicentric controlat cu placebo al Levosimendanului privind starea clinică în insuficienţa cardiacă decompensată acută. Rezumate ale studiilor clinice de ultimă oră. Circulaţie. 112(21):3363, 22 noiembrie 2005.

Moiseyev, VS, Poder, P., Andrejevs, N. şi colab. (2002). Siguranţa şi eficacitatea unui nou sensibilizator de calciu, levosimendan, la pacienţii cu insuficienţă ventriculară stângă din cauza unui infarct miocardic acut. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb (RUSSLAN). Eur Heart J, 23, 1422-1432.

Follath, F., Cleland, JG, Just, H., şi colab. (2002). Eficacitatea şi siguranţa levosimendanului intravenos în comparaţie cu dobutamina în insuficienţa cardiacă severă cu debit scăzut (studiul LIDO): un studiu randomizat dublu-orb. Lancet, 360, 196-202.

Zairis, MN, Apostolatos, C., Anastasiadis, P., et al. (2004). Efectul unui sensibilizator de calciu sau al unui inotrop sau al niciunui în insuficienţa cardiacă decompensată cronică cu debit scăzut: rezultate din studiul Calcium Sensitizer sau Inotrope sau None in Low Output Heart Failure (CASINO). J Am Coll Cardiol, 43 (Suppl. A), 206A.

Mebazaa, A., Nieminen, MS, Packer, M., şi colab. (2007). Levosimendan vs dobutamina pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată: studiul randomizat SURVIVE. JAMA, 297, 1883-1891.

Niu, C., Anderson, R., Cox, D., şi colab. Activatorul miozinei cardiace, CK-1122534, creşte contractilitatea miocitelor cardiace adulte, fără a modifica tranzitorii de calciu [Rezumat 1500]. Lucrare prezentată la cea de-a 44-a întâlnire anuală a Societăţii Americane de Biologie Celulară, Washington, DC, 4-8 decembrie 2004.

Malik, F., Elias, KA, Finer, JT, et al. Activarea directă a miozinei cardiace, un mecanism nou pentru îmbunătăţirea funcţiei cardiace. Prezentat la Conferinţa Naţională a Societăţii HeartFailure din America, Boca Raton, FL, 2005.

Teerlink, JR, Malik, FI, Clarke, CP şi colab. (2006). A. Activatorul selectiv de miozină cardiacă, CK-1827452, măreşte funcţia sistolica ventriculară stângă prin creşterea timpului de ejecţie: rezultatele unui prim studiu în om al unui mecanism unic şi nou [Rezumat]. J Card Fail, 12(9), 763.

Cleland, JGF şi Malik, FI (2008). Activatorul selectiv al miozinei cardiace, CK-1827452, măreşte funcţia sistolice în insuficienţa cardiacă [Rezumat 210]. J Card Fail, 14(6, Suppl. 1), S67.

Sabbah, HN, Imai, M., Cowart, D., et al. (2007). Proprietăţi hemodinamice ale unui agent luso-inotrop pozitiv de nouă generaţie pentru tratamentul acut al insuficienţei cardiace avansate. Am J Cardiol, 99, 41A-46A.

Gheorghiade, M., Blair, JE, Filippatos, GS, et al. (2008). Efectele hemodinamice, ecocardiografice şi neurohormonale ale istaroximei, un nou agent intravenos inotrop şi lusitrop: un studiu controlat randomizat la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 51, 2276-2285.

Stanley, WC, Recchia, FA şi Lopaschuk, GD (2005). Metabolismul substratului miocardic în inima normală şi insuficientă. Physiol Rev, 85, 1093-1129.

Heusch, G. (1998). Hibernarea miocardului. Physiol Rev, 78, 1055-1085.

Wolff, AA, Rotmensch, HH, Stanley, WC şi colab. (2002). Abordări metabolice în tratamentul bolii cardiace ischemice: perspectiva clinicienilor. Heart Fail Rev, 7, 187-203.

Stanley, WC, Lopaschuk, GD, Hall, JL şi colab. (1997). Reglarea metabolismului glucidic miocardic în condiţii normale şi ischemice. Potential pentru interventii farmacologice. Cardiovasc Res, 33, 243-257.

Katz, AM (1998). Este epuizată energia inimii? Cardiol Clin, 16, 633-644.

Ashrafian, H., Horowitz, JD şi Frenneaux, MP (2007). Perhexilina. CardiovascDrug Rev, 25, 76-97.

Killalea, SM, & Krum, H. (2001). Revizuirea sistematică a eficacităţii şi siguranţei perhexilinei în tratamentul bolii cardiace ischemice. Am J Cardiovasc Drugs, 1, 193-204.

Lee, L., Campbell, R., Scheuermann-Freestone, M., şi colab. (2005). Modularea metabolică cu perhexilină în insuficienţa cardiacă cronică: un studiu randomizat, controlat de utilizare pe termen scurt a unui nou tratament. Circulation, 112, 3280-3288.

Aussedat, J., Ray, A., Kay, L., şi colab. (1993). Îmbunătăţirea conservării pe termen lung a inimii izolate de şobolan oprit: efectul benefic al agentului antiischemic trimetazidină. J Cardiovasc Pharmacol, 21, 128-135.

Fragasso, G., Palloshi, A., Puccetti, P., et al. (2006). Un studiu clinic randomizat cu trimetazidină, un inhibitor parţial al oxidării acizilor graşi liberi, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 48, 992-998.

Fraser, H., Belardinelli, L., Wang, L., şi colab. (2006). Ranolazina scade acumularea diastolică de calciu cauzată de ATX-II sau ischemie în inimile de şobolan. J Mol Cell Cardiol, 41, 1031-1038.

McCormack, JG, Barr, RL, Wolff, AA şi colab. (1996). Ranolazina stimulează oxidarea glucozei în inimile de şobolan normoxice, ischemice şi ischemice reperfuzate. Circulation, 93, 135-142.

Morrow, DA, Scirica, BM, Karwatowska-Prokopczuk, E., et al. (2007). Efectele ranolazinei asupra evenimentelor cardiovasculare recurente la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: studiul randomizat MERLIN-TIMI 36. JAMA, 297, 17751783.

Sabbah, HN, Chandler, MP, Mishima, T., et al. (2002). Ranolazina, un inhibitor parţial al oxidării acizilor graşi (pFOX), îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă la câinii cu insuficienţă cardiacă cronică [Rezumat]. J Card Fail, 8, 416-422.

Rastogi, S., Sharov, VG, Mishra, S., et al. (2008). Ranolazina combinată cu enalapril sau metoprolol previne disfuncţia progresivă şi remodelarea VS la câinii cu insuficienţă cardiacă moderată. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 295, H2149-H2155.

Bremer, J. (1983). Carnitina — metabolism şi funcţii. Physiol Rev, 63, 1420-1480.

Tripp, ME, Katcher, ML, Peters, HA, et al. (1981). Deficitul sistemic de carnitină care se prezintă ca fibroelastoză endocardică familială: o cardiomiopatie tratabilă. NEngl J Med, 305, 385-390.

Cherchi, A., Lai, C., Angelino, F., et al. (1985). Efectele l-carnitinei asupra toleranţei la efort în angina cronică stabilă: un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 23, 569-572.

Anand, I., Chandrashekhan, Y., De, GF, şi colab. (1998). Efectele acute şi cronice ale propionil-l-carnitinei asupra hemodinamicii, capacităţii de efort şi hormonilor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Cardiovasc Drugs Ther, 12, 291-299.

Caponnetto, S., Canale, C., Masperone, MA, et al. (1994). Eficacitatea tratamentului cu L-propionilcarnitină la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă. Eur Heart J, 15, 12671273.

Mancini, M., Rengo, F., Lingetti, M., et al. (1992). Studiu controlat privind eficacitatea terapeutică a propionil-L-carnitinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Arzneimit- telforschung, 42, 1101-1104.

Ramasubbu, K., Estep, J., White, DL, et al. (2008). Baza experimentală şi clinică pentru utilizarea statinelor la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi nonischemică. J Am Coll Cardiol, 51, 415-426.

Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., et al. (2007). Rosuvastatina la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă sistolice. N Engl J Med, 357, 2248-2261.

Tavazzi, L., Maggioni, AP, Marchioli, R., et al. (2008). Efectul rosuvastatinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (trialul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1231-1239.

Lavie, CJ, Milani, RV, Mehra, MR şi colab. (2009). Acizi graşi polinesaturaţi Omega-3 şi boli cardiovasculare. J Am Coll Cardiol, 54, 585-594.

Suplimentarea alimentară cu acizi graşi polinesaturaţi n-3 şi vitamina E după infarct miocardic: rezultatele studiului GISSI-Prevenzione. Grupul Italiano pentru Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardic. (1999). Lancet, 354, 447-455.

Tavazzi, L., Maggioni, AP, Marchioli, R., et al. (2008). Efectul acizilor graşi polinesaturaţi n-3 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (procesul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1223-1230.

Hajjar, RJ, del Monte, F., Matsui, T., et al. (2000). Perspective pentru terapia genică pentru insuficienţa cardiacă. Circ Res, 86, 616-621.

Kirshenbaum, LA, MacLellan, WR, Mazur, W., şi colab. (1993). Transfer de gene foarte eficient în miocitele ventriculare adulte de către adenovirusul recombinant. J Clin Invest, 92, 381-387.

Svensson, EC, Marshall, DJ, Woodard, K., et al. (1999). Transducţia eficientă şi stabilă a cardiomiocitelor după injectarea intramiocardică sau perfuzia intracoronară cu vectori virali recombinaţi adeno-asociaţi. Tiraj, 99, 201-205.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Minobe, W., et al. (1982). Scăderea sensibilităţii la catecolamine şi a densităţii receptorilor beta-adrenergici în inimile umane în deficienţă. N Engl J Med, 307, 205-211.

Ungerer, M., Bohm, M., Elce, JS, et al. (1993). Expresia alterată a receptorilor kinazei beta-adrenergici şi a receptorilor p-adrenergici în inima umană defectuoasă. Circulation, 87, 454-463.

Milano, CA, Allen, LF, Rockman, HA, et al. (1994). Funcţia miocardică îmbunătăţită la şoarecii transgenici care supraexprimă receptorul ^-adrenergic. Ştiinţă, 264,

582-586.

Akhter, SA, Skaer, CA, Kypson, AP, et al. (1997). Restaurarea semnalizării beta-adrenergice în miocitele ventriculare cardiace insuficiente prin transfer de gene mediat de adenoviral. Proc Natl Acad Sci USA, 94, 12100-12105.

Maurice, JP, Hata, JA, Shah, AS, şi colab. (1999). Îmbunătăţirea funcţiei cardiace după livrarea in vivo a genei receptorilor adrenergici ^-intracoronari mediată de adenoviral. J Clin Invest, 104, 21-29.

Rockman, HA, Chien, KR, Choi, DJ şi colab. (1998). Exprimarea unui inhibitor al receptorului beta-adrenergic kinazei 1 previne dezvoltarea insuficienţei miocardice la şoarecii ţintiţi de gene. Proc Natl Acad Sci USA, 95, 7000-7005.

Shah, AS, White, DC, Emani, S., şi colab. (2001). Livrarea in vivo a genei ventriculare a unui inhibitor al kinazei receptorului beta-adrenergic către inima în deficienţă inversează disfuncţia cardiacă. Circulation, 103, 1311-1316.

Engelhardt, S., Hein, L., Wiesmann, F., şi colab. (1999). Hipertrofie progresivă şi insuficienţă cardiacă la şoarecii transgenici cu receptori p-adrenergici. Proc Natl Acad Sci USA, 96, 70597064.

Liggett, SB, Tepe, NM, Lorenz, JN, et al. (2000). Consecinţele timpurii şi întârziate ale supraexprimării receptorului beta(2)-adrenergic în inimile şoarecilor: rol critic pentru nivelul de expresie. Circulaţie, 101, 1707-1714.

Schmidt, U., Hajjar, RJ, Helm, PA, et al. (1998). Contribuţia activităţii anormale a ATPazei reticulului sarcoplasmatic la disfuncţia sistolică şi diastolică în insuficienţa cardiacă umană. J Mol Cell Cardiol, 30, 1929-1937.

del Monte, F., Harding, SE, Schmidt, U., et al. (1999). Restaurarea funcţiei contractile în cardiomiocite izolate din inimile umane în deficienţă prin transferul de gene al SERCA2a. Circulation, 100, 2308-2311.

Miyamoto, MI, del Monte, F., Schmidt, U., et al. (2000). Transferul de gene adenovirale al SERCA2a îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă la şobolanii cu bandă aortică în tranziţie la insuficienţa cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 97, 793-798.

Hajjar, RJ, Kang, JX, Gwathmey, JK, et al. (1997). Efectele fiziologice ale transferului de gene adenovirale a ATPazei de calciu reticulului sarcoplasmatic în miocite izolate de şobolan. Circulation, 95, 423-429.

Schmidt, U., del Monte, F., Miyamoto, MI, et al. (2000). Restaurarea funcţiei diastolice în inimile de şobolan senescente prin transferul genei adenovirale al reticulului sarcoplasmatic Ca(2+)-ATPaza. Circulation, 101, 790-796.

del Monte, F., Williams, E., Lebeche, D., et al. (2001). Îmbunătăţirea supravieţuirii şi a metabolismului cardiac după transferul de gene al reticulului sarcoplasmatic Ca(2+)-ATPaza într-un model de insuficienţă cardiacă la şobolan. Circulaţie, 104, 1424-1429.

Koss, KL şi Kranias, EG (1996). Fosfolamban: un regulator proeminent al contractilităţii miocardice. Circ Res, 79, 1059-1063.

Hajjar, RJ, Schmidt, U., Kang, JX, et al. (1997). Transferul genei adenovirale de fosfolamban în cardiomiocite izolate de şobolan. Efecte de salvare prin transferul concomitent de gene al reticulului sarcoplasmatic Ca(2+)-ATPaza. Circ Res, 81, 145-153.

Hoshijima, M., Ikeda, Y., Iwanaga, Y., et al. (2002). Suprimarea cronică a progresiei insuficienţei cardiace de către un mutant pseudofosforilat de fosfolamban prin livrarea in vivo a genei cardiace rAAV. Nat Med, 8, 864-871.

Most, P., Pleger, ST, Volkers, M., et al. (2004). Livrarea genei adenovirale cardiace S100A1 salvează miocardul defect. J Clin Invest, 114, 1550-1563.

Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F., et al. (1997). Apoptoza în inima umană în deficienţă. N Engl J Med, 336, 1131-1141.

Haunstetter, A., & Izumo, S. (2000). Către antiapoptoză ca o nouă modalitate de tratament. Circ Res, 86, 371-376.

Laugwitz, KL, Moretti, A., Weig, HJ, et al. (2001). Blocarea apoptozei activate de caspază îmbunătăţeşte contractilitatea în miocardul defect. Hum Gene Ther, 12, 2051-2063.

Kirshenbaum, LA şi de Moissac, D. (1997). Produsul genei bcl-2 previne moartea celulară programată a miocitelor ventriculare. Circulaţie, 96, 1580-1585.

Matsui, T., Li, L., del Monte, F., et al. (1999). Transferul genei adenovirale de fosfatidilinozitol 3'-kinazei activate şi Akt inhibă apoptoza cardiomiocitelor hipoxice in vitro. Circulation, 100, 2373-2379.

Murry, CE, Kay, MA, Bartosek, T., et al. (1996). Diferenţierea musculară în timpul reparării necrozei miocardice la şobolani prin transfer de gene cu MyoD. J Clin Invest, 98, 2209-2217.

Hajjar, RJ, Zsebo, K., Deckelbaum, L., et al. (2008). Proiectarea unui studiu de fază 1/2 de administrare intracoronară a AAV1/SERCA2a la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 14, 355-367.

Mendelsohn, ME (2005). Viagra: acum repararea inimii. Nat Med, 11, 115-116.

Takimoto, E., Champion, HC, Li, M., et al. (2005). Inhibarea cronică a fosfodiesterazei GMP ciclice 5A previne şi inversează hipertrofia cardiacă. Nat Med, 11, 214-222.

Cimato, TR, & Jessup, M. (2002). Selectarea receptorilor în transplantul cardiac: contraindicaţii şi factori de risc pentru mortalitate. J Heart Lung Transplant, 21, 1161-1173.

Lewis, GD, Shah, R., Shahzad, K., şi colab. (2007). Sildenafilul îmbunătăţeşte capacitatea de efort şi calitatea vieţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică şi hipertensiune pulmonară secundară. Circulaţie, 116, 1555-1562.

Bocchi, EA, Bacal, F., Auler Junior, JO, et al. (1994). Oxidul nitric inhalat care duce la edem pulmonar în insuficienţă cardiacă severă stabilă. Am J Cardiol, 74, 70-72.

Bussotti, M., Montorsi, P., Amato, M., et al. (2008). Sildenafilul îmbunătăţeşte funcţia alveolo-capilară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Int J Cardiol, 126, 68-72.

Gottlieb, SS (2005). Impactul publicării în cele din urmă a unui studiu negativ: noi concluzii despre antagoniştii endotelinei. J Card Fail, 11, 21-22.

Califf, RM, Adams, KF, McKenna, WJ şi colab. (1997). Un studiu randomizat controlat al terapiei cu epoprostenol pentru insuficienta cardiaca congestiva severa: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J, 134, 44-54.

Guazzi, M., Samaja, M., Arena, R., et al. (2007). Utilizarea pe termen lung a sildenafilului în tratamentul terapeutic al insuficienţei cardiace. J Am Coll Cardiol, 50, 2136-2144.

Michelakis, E., Tymchak, W., Lien, D., et al. (2002). Sildenafilul oral este un vasodilatator pulmonar eficient şi specific la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară: comparaţie cu oxidul nitric inhalat. Circulation, 105, 2398-2403.

Nagendran, J., Archer, SL, Soliman, D., et al. (2007). Fosfodiesteraza de tip 5 este foarte exprimată în ventriculul drept al omului hipertrofiat, iar inhibarea acută a fosfodiesterazei de tip 5 îmbunătăţeşte contractilitatea. Circulation, 116, 238-248.

Nagayama, T., Hsu, S., Zhang, M., şi colab. (2009). Sildenafil opreşte remodelarea progresivă a camerei, celulare şi moleculare şi îmbunătăţeşte manipularea calciului şi funcţionarea în inimile cu hipertrofie avansată preexistentă cauzată de suprasolicitarea presiunii. J Am Coll Cardiol, 53, 207-215.

DiFrancesco, D. şi Camm, JA (2004). Scăderea frecvenţei cardiace prin inhibarea specifică şi selectivă a curentului I(f) cu ivabradină: o nouă perspectivă terapeutică în bolile cardiovasculare. Droguri, 64, 1757-1765.

Joannides, R., Moore, N., lacob, M., et al. (2006). Efectele comparative ale ivabradinei, un agent selectiv de scădere a frecvenţei cardiace şi ale propranololului asupra hemodinamicii sistemice şi cardiace în repaus şi în timpul efortului. Br J Clin Pharmacol, 61, 127-137.

Manz, M., Reuter, M., Lauck, G., şi colab. (2003). O singură doză intravenoasă de ivabradină, un nou inhibitor I(f), scade ritmul cardiac, dar nu deprimă funcţia ventriculară stângă la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă. Cardiologie, 100, 149-155.

Camm, AJ şi Lau, CP (2003). Efectele electrofiziologice ale unei singure administrări intravenoase de ivabradină (S 16257) la pacienţii adulţi cu electrofiziologie iniţială normală. Droguri RD, 4, 83-89.

Diaz, A., Bourassa, MG, Guertin, MC, et al. (2005). Valoarea prognostică pe termen lung a frecvenţei cardiace în repaus la pacienţii cu boală coronariană suspectată sau dovedită. Eur Heart J, 26, 967-974.

Kolloch, R., Legler, UF, Champion, A., et al. (2008). Impactul frecvenţei cardiace în repaus asupra rezultatelor la pacienţii hipertensivi cu boală coronariană: constatări ale studiului INTERnational VErapamil-SR/trandolapril (INVEST). Eur Heart J, 29, 13271334.

Fox, K., Borer, JS, Camm, AJ, şi colab. (2007). Ritmul cardiac de repaus în bolile cardiovasculare. J Am Coll Cardiol, 50, 823-830.

Fox, K., Ford, I., Steg, PG, et al. (2008). Ivabradină pentru pacienţii cu boală coronariană stabilă şi disfuncţie sistolică ventriculară stângă (FRUMOS): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 807-816.

114a. Swedberg, K., Komajda, M., Bohm, M., et al. (2010). Ivabradina şi rezultatele în insuficienţa cardiacă cronică (SHIFT): un studiu randomizat, controlat cu placebo. Lancet Dol: 10. 1016/S01406736(10)61198-1.

Olshansky, B., Sabbah, HN, Hauptman, PJ şi colab. (2008). Sistemul nervos parasimpatic şi insuficienţa cardiacă: fiziopatologie şi potenţiale implicaţii pentru terapie. Circulation, 118, 863-871.

Li, M., Zheng, C., Sato, T., şi colab. (2004). Stimularea nervului vagal îmbunătăţeşte considerabil supravieţuirea pe termen lung după insuficienţa cardiacă cronică la şobolani. Tiraj, 109, 120-124.

Zucker, IH, Hackley, JF, Cornish, KG şi colab. (2007). Activarea cronică a baroreceptorilor îmbunătăţeşte supravieţuirea la câinii cu insuficienţă cardiacă indusă de stimulare. Hipertensiune arterială, 50, 904-910.

Schwartz, PJ, De Ferrari, GM, Sanzo, A., et al. (2008). Stimularea vagală pe termen lung la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată: prima experienţă la om. Eur J Heart Fail, 10, 884-891.

De Ferrari, GM (2009). Stimularea cronică a nervului vag: o nouă modalitate de tratament pentru insuficienţa cardiacă congestivă. Prezentat la sesiunile ştiinţifice ale Colegiului American de Cardiologie, 30 martie 2009. Orlando, FL: Studii clinice de ultimă oră.

Bellinger, AM, Mongillo, M. şi Marks, AR (2008). Stresat: receptorul de rianodină a muşchilor scheletici ca ţintă a stresului. J Clin Invest, 118, 445-453.

Doehner, W., Gathercole, D., Cicoira, M., et al. (2008). Transportorul redus de glucoză GLUT4 în muşchii scheletici prezice rezistenţa la insulină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică non-diabetică, independent de compoziţia corpului. Int J Cardiol, 138, 19-24.

Malkin, CJ, Jones, TH şi Channer, KS (2009). Testosteronul în insuficienţa cardiacă cronică. Front Horm Res, 37, 183-196.

Pugh, PJ, Jones, RD, West, JN, şi colab. (2004). Tratamentul cu testosteron pentru bărbaţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Inima, 90, 446-447.

Malkin, CJ, Pugh, PJ, West, JN şi colab. (2006). Terapia cu testosteron la bărbaţii cu insuficienţă cardiacă de severitate moderată: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Eur Heart J, 27, 57-64.

Caminiti, G., Volterrani, M., Iellamo, F., et al. (2009). Efectul tratamentului cu testosteron cu acţiune prelungită asupra capacităţii funcţionale de efort, performanţa muşchilor scheletici,

rezistenţa la insulină şi sensibilitatea baroreflexă la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă cronică, un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. J Am Coll Cardiol, 54, 919-927.

Razeghi, P., Young, ME, Cockrill, TC, et al. (2002). Reglarea în jos a factorului de amplificare a miocitelor miocardice 2C şi a expresiei genelor reglate de factorul de amplificare a miocitelor 2C la pacienţii diabetici cu insuficienţă cardiacă nonischemică. Circulation, 106, 407-411.

Cum, OJ, Aasum, E., Severson, DL, et al. (2006). Consumul crescut de oxigen miocardic reduce eficienţa cardiacă la şoarecii diabetici. Diabet, 55, 466-473.

Tuunanen, H., Engblom, E., Naum, A., şi colab. (2006). Scăderea absorbţiei miocardice a acizilor graşi liberi la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică: dovezi ale relaţiei cu rezistenţa la insulină şi disfuncţia ventriculară stângă. J Card Fail, 12, 644-652.

Dutka, DP, Pitt, M., Pagano, D., et al. (2006). Transportul şi utilizarea glucozei miocardice la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, disfuncţie ventriculară stângă şi boală coronariană. J Am Coll Cardiol, 48, 2225-2231.

Witteles, RM şi Fowler, MB (2008). Dovezi clinice, mecanisme şi opţiuni de tratament pentru cardiomiopatie rezistentă la insulină. J Am Coll Cardiol, 51, 93-102.

Yagyu, H., Chen, G., Yokoyama, M., şi colab. (2003). Lipoprotein lipaza (LpL) de pe suprafaţa cardiomiocitelor creşte absorbţia lipidelor şi produce o cardiomiopatie. J Clin Invest, 111, 419-426.

Chiu, HC, Kovacs, A., Blanton, RM, et al. (2005). Expresia transgenică a proteinei de transport acizilor graşi 1 în inimă provoacă cardiomiopatie lipotoxică. Circ Res, 96, 225-233.

Vikramadithyan, RK, Hirata, K., Yagyu, H., şi colab. (2005). Agoniştii receptorilor activaţi de proliferator de peroxizomi modulează funcţia inimii la şoarecii transgenici cu cardiomiopatie lipotoxică. J Pharmacol Exp Ther, 313, 586-593.

Hallsten, K., Virtanen, KA, Lonnqvist, F., et al. (2004). Creşterea captării miocardice de glucoză stimulată de insulină la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 trataţi cu rosiglitazonă. Diabet Med, 21, 1280-1287.

Nesto, RW, Bell, D., Bonow, RO, et al. (2004). Utilizarea tiazolidindionei, retenţia de lichide şi insuficienţa cardiacă congestivă: o declaraţie de consens din partea Asociaţiei Americane a Inimii şi a Asociaţiei Americane de Diabet. Diabetes Care, 27, 256-263.

Nissen, SE şi Wolski, K. (2007). Efectul rosiglitazonei asupra riscului de infarct miocardic şi deces din cauze cardiovasculare. N Engl J Med, 356, 2457-2471.

Nicholl, TA, Lopaschuk, GD şi McNeill, JH (1991). Efectele acizilor graşi liberi şi ale dicloracetatului asupra inimii izolate de şobolan diabetic. Am J Physiol, 261, H1053-H1059.

Wall, SR şi Lopaschuk, GD (1989). Ratele de oxidare a glucozei în inimile de lucru izolate perfuzate cu acizi graşi de la şobolani diabetici. Biochim Biophys Acta, 1006, 97-103.

Wei, Y., & Mojsov, S. (1996). Distribuţia receptorilor GLP-1 şi PACAP în ţesuturile umane. Acta Physiol Scand, 157, 355-357.

Green, BD, Hand, KV, Dougan, JE, et al. (2008). GLP-1 şi peptidele înrudite provoacă relaxarea dependentă de concentraţie a aortei de şobolan printr-o cale care implică KATP şi cAMP. Arch Biochem Biophys, 478, 136-142.

Basu, A., Charkoudian, N., Schrage, W., et al. (2007). Efectele benefice ale GLP-1 asupra funcţiei endoteliale la om: amortizare cu gliburidă, dar nu prin glimepiridă. Am J Physiol Endocrinol Metab, 293, E1289-E1295.

Timmers, L., Henriques, JP, de Kleijn, DP, et al. (2009). Exenatida reduce dimensiunea infarctului şi îmbunătăţeşte funcţia cardiacă într-un model porcin de ischemie şi leziuni de reperfuzie. J Am Coll Cardiol, 53, 501-510.

Bose, AK, Mocanu, MM, Carr, RD, et al. (2005). Glucagonul asemănător peptidei-1 este protector împotriva ischemiei miocardice/leziuni de reperfuzie atunci când este administrat fie ca mimetic de precondiţionare, fie la reperfuzie într-un model izolat de inimă de şobolan. Cardiovasc Drugs Ther, 19, 9-11.

Nikolaidis, LA, Mankad, S., Sokos, GG, et al. (2004). Efectele peptidei asemănătoare glucagonului-1 la pacienţii cu infarct miocardic acut şi disfuncţie ventriculară stângă după reperfuzie cu succes. Circulation, 109, 962-965.

Nikolaidis, LA, Elahi, D., Hentosz, T., et al. (2004). Peptida-1 de tip glucagon recombinant creşte absorbţia miocardică a glucozei şi îmbunătăţeşte performanţa ventriculară stângă la câinii conştienţi cu cardiomiopatie dilatată indusă de stimulare. Circulation, 110, 955-961.

Poornima, I., Brown, SB, Bhashyam, S., şi colab. (2008). Perfuzia cronică cu peptidă-1 asemănătoare glucagonului susţine funcţia sistolica a ventriculului stâng şi prelungeşte supravieţuirea la şobolanul spontan hipertensiv, predispus la insuficienţă cardiacă. Circ Heart Fail, 1, 153-160.

Sokos, GG, Nikolaidis, LA, Mankad, S., et al. (2006). Infuzia de peptidă-1 asemănătoare glucagonului îmbunătăţeşte fracţia de ejecţie a ventriculului stâng şi starea funcţională la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Card Fail, 12, 694-699.

Halbirk, M., Norelund, H., Moller, N., şi colab. (2009). Peptida-1 asemănătoare glucagonului creşte tensiunea arterială şi ritmul cardiac la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 53, A155-A156.

Tabruyn, SP, Sorlet, CM, Rentier-Delrue, F., et al. (2003). Factorul antiangiogenic 16K prolactina umană induce apoptoza dependentă de caspază printr-un mecanism care necesită activarea factorului nuclear-xB. Mol Endocrinol, 17, 1815-1823.

Hilfiker-Kleiner, D., Kaminski, K., Podewski, E., et al. (2007). O formă de prolactină de 16 kDa scindată cu catepsină D mediază cardiomiopatia postpartum. Cell, 128, 589-600.

Hilfiker-Kleiner, D., Meyer, GP, Schieffer, E., et al. (2007). Recuperarea după cardiomiopatia postpartum la 2 paciente prin blocarea eliberării de prolactină cu bromocriptină. J Am Coll Cardiol, 50, 2354-2355.

Jahns, BG, Stein, W., Hilfiker-Kleiner, D., şi colab. (2008). Cardiomiopatia peripartum - o nouă opţiune de tratament prin inhibarea secreţiei de prolactină. Am J Obstet Gynecol, 199, e5-e6.

Hilfiker-Kleiner, D., Schieffer, E., Meyer, GP, et al. (2008). Cardiomiopatie postpartum. O urgenţă cardiacă pentru ginecologi, medici generalişti, internişti, pneumologi şi cardiologi. Deutsches Arzteblatt, 105, 751-756.

Hopp, L., Haider, B., & Ify, L. (1996). Infarctul miocardic postpartum la pacienţii care iau bromocriptină pentru prevenirea ingurgirii sânilor. Int J Cardiol, 57, 227-232.

Kaushik, P., Vatsavai, SR, Banda, VR, et al. (2004). Debut acut al cardiomiopatiei dilatative severe în timpul terapiei cu bromocriptină. Ann Pharmacother, 38, 1219-1221.

## CAPITOLUL 51

# Terapii bazate pe celule şi inginerie tisulară în insuficienţa cardiacă

Kai C. Wollert, Kerstin Bethmann şi THElmut Drexler

## CONCEPŢELE DE TERAPIE CELULARĂ ŞI DE INGINERIA ŢESUTURILOR

Ca urmare a strategiilor moderne de reperfuzie şi a progreselor în managementul farmacologic, un număr tot mai mare de pacienţi supravieţuiesc după un infarct miocardic acut (IMA). Pierderea miocardului viabil conduce la remodelarea progresivă a ventriculului stâng la mulţi pacienţi (vezi capitolul 15).1 Amploarea remodelării cardiace după un IAM este strâns legată de dimensiunea infarctului; cu infarcte mai mari, amploarea remodelării ventriculare stângi este mai mare, iar prognosticul este mai rău.2 Ca o consecinţă, IMA a devenit cea mai frecventă cauză de insuficienţă cardiacă în multe ţări.3 Nicio terapie actuală, cu excepţia transplantului cardiac, nu abordează cauza de bază a procesului de remodelare: pierderea critică a miocardului în zona infarctată. Transplantul cardiac este, desigur, limitat de deficitul de organe donatoare şi de efectele secundare asociate cu imunosupresia pe termen lung.

Cercetătorii au observat că unele cardiomiocite din zona de frontieră a infarctului pot reintra în ciclul celular şi se pot diviza după un IAM.4 Descoperirile studiilor de cartografiere genetică a destinului susţin ideea că celulele stem endogene pot fi o altă sursă de cardiomiocite noi după leziuni ischemice. recuperarea funcţională după un IAM, prin

eliberarea factorilor paracrini.6 Capacitatea globală a inimii adulte de regenerare este însă limitată şi majoritatea cardiomiocitelor necrotice sunt înlocuite cu ţesut cicatricial după un IAM. Cu toate acestea, existenţa unor mecanisme de regenerare endogene poate permite terapiilor viitoare să mimeze şi să amplifice aceste procese. Pot fi imaginate două abordări principale pentru a obţine înlocuirea ţesutului miocardic: utilizarea celulelor izolate livrate direct la miocardul bolnav (terapie celulară) sau utilizarea unei combinaţii de celule şi biomateriale pentru a genera ţesuturi funcţionale tridimensionale in vitro înainte de a fi implantate în organism (ingineria tisulară).

Un infarct mediu la om distruge aproximativ 1 până la 2 miliarde de cardiomiocite. Strategiile de reparare urmăresc în consecinţă înlocuirea miocardului cicatrizat cu muşchiul inimii constând dintr-un număr de celule comparabil. Deoarece inima este compusă din 30% cardiomiocite şi 70% celule nonmiocite (cum ar fi celulele endoteliale, celulele musculare netede şi fibroblastele), regenerarea cardiacă este o chestiune nu numai de adăugare de miocite cardiace, ci şi de suplimentarea nonmiocitelor.

CELULELE DONATOR POTENȚIAL (vezi capitolul 4)

Două tipuri diferite de celule pot fi utilizate pentru transplantul de celule şi ingineria tisulară: celule autologe şi celule alogene. Se obţin celule autologe

TDecedat.

CH 51

**Terapii bazate pe celule şi inginerie tisulară în insuficienţa cardiacă**

acest domeniu sunt informative şi au determinat căutarea de surse regenerabile de celule cardiace pentru aplicaţii umane.

Celule fără capacitate aparentă de diferenţiere a cardiomiocitelor

Mioblastele scheletice (celule satelit) sunt celule progenitoare care se află în mod normal într-o stare de repaus sub membrana bazală a fibrelor musculare mature. Mioblastele pot fi izolate din probele de biopsie a muşchilor scheletici şi extinse in vitro. cu toate acestea, mioblastele păstrează proprietăţile muşchilor scheletici atunci când sunt transplantate în inimile infarctate. Deşi se pot contracta ca răspuns la stimularea electrică, ele nu exprimă proteine de disc intercalate, ceea ce indică faptul că majoritatea nu sunt cuplate electromecanic cu cardiomiocitele gazdă. Cu toate acestea, s-a demonstrat că transplantul de mioblast creşte performanţa sistolice şi diastolică la modelele animale, posibil prin eliberarea de factori paracrini.13 Mioblastele, în combinaţie cu fibroblastele embrionare şi celulele endoteliale, au fost folosite pentru a proiecta ţesutul muscular scheletic vascularizat in vitro. mioblastele şi plasturile musculare scheletice derivate din mioblast sunt înlocuitori imperfecti pentru miocardul deteriorat. Cu toate acestea, manipularea genetică a mioblastelor pentru a induce expresia conexinei 43 a proteinei de joncţiune a golului cardiac poate oferi un mijloc de a îmbunătăţi integrarea electromecanică a acestor celule în inimile infarctate.15

Celulele stem mezenchimale reprezintă o populaţie rară de celule progenitoare multipotente prezente în stroma măduvei osoase şi în alte ţesuturi mezenchimale. Celulele stem mezenchimale pot fi extinse şi induse să se diferenţieze într-o varietate de tipuri de celule mezenchimale in vitro şi in vivo. unii dintre aceşti factori sunt imunosupresori, în special pentru celulele T, iar celulele stem mezenchimale alogene pot fi astfel luate în considerare pentru uz terapeutic. Datorită activităţilor lor trofice, celulele stem mezenchimale par a fi inductori valoroşi ai reparării şi regenerării ţesuturilor endogene.17 Atunci când sunt transplantate în ţesut miocardic proaspăt infarct, celulele stem mezenchimale pot preveni efectele adverse ale ventriculului stâng.

remodelare. Cu toate acestea, aceste efecte par a fi legate mai degrabă de o eliberare de factori paracrini decât de diferenţierea celulelor stem mezenchimale în cardiomiocite mature.19-20

Celulele progenitoare endoteliale circulante contribuie la refacerea fluxului sanguin după ischemie prin aşezarea către locurile de neovascularizare, prin diferenţierea în celule endoteliale in situ sau prin contribuţia la eliberarea de substanţe vasogenice în ţesutul subperfuzat.21-22 Măduva osoasă constituie o importantă, dar nu singura, sursă de celule progenitoare circulante23. clar că aceste celule reprezintă o populaţie celulară eterogenă. Majoritatea celulelor progenitoare endoteliale circulante nu prezintă nicio capacitate de expansiune clonală; aceste celule au fost, de asemenea, denumite „celule angiogenice circulante" şi s-a demonstrat că promovează neovascularizarea în modelele animale de ischemie critică a membrelor posterioare sau IAM.24 Subpopulaţii mult mai mici de celule progenitoare endoteliale se comportă ca adevărate celule progenitoare; ele pot fi extinse clonal şi diferenţiate în celule endoteliale mature in situ.24 De asemenea, s-a propus că aceste celule au potenţialul de a se transdiferenţia în cardiomiocite, chiar dacă acest lucru poate fi un eveniment rar.25-26 Coimplantarea celulelor progenitoare endoteliale umane extinse prin cultură şi a celulelor stem mezenchimale stem mezenchimale, matrice se vasculare, a fost folosită într-o reţea de matrigel matrigel. la şoarecii imunodeficienţi in vivo. Deoarece atât celulele progenitoare endoteliale, cât şi celulele stem mezenchimale sunt uşor disponibile de la pacienţi, aceste date sugerează o posibilă strategie viitoare pentru vascularizarea ţesuturilor terapeutice.27 Pot fi necesare strategii de îmbunătăţire a funcţionalităţii celulelor progenitoare endoteliale atunci când celulele sunt izolate de la pacienţii cu factori de risc cardiovascular.28-29.

Celulele progenitoare de cardiomiocite (vezi capitolul 4)

Celulele stem embrionare sunt celule stem pluripotente derivate din masa celulară internă a blastocistelor. În condiţii specifice de cultură, celulele stem embrionare se pot diferenţia în tipuri de celule din toate cele trei straturi germinale şi generează, de exemplu, celule endoteliale, celule musculare netede vasculare şi cardiomiocite30-32; acest lucru le face o sursă atractivă pentru terapia cu celule cardiace şi ingineria ţesuturilor.33 Cardiomiocitele derivate din celule stem embrionare umane prezintă proprietăţi structurale şi funcţionale ale cardiomiocitelor în stadiu incipient care se cuplează cu cardiomiocitele gazdă atunci când sunt transplantate în miocard normal sau infarct. Primele rapoarte au demonstrat

potenţialul lor de a funcţiona ca stimulatoare cardiace biologice.34 Date mai recente au arătat că transplantul unui număr suficient de celule stem embrionare murine implicate cardiac în miocardul de oaie infarct poate promova îmbunătăţiri ale funcţiei sistolice.35 În teorie, un număr infinit de cardiomiocite ar putea fi obţinute din clones de celule stem embrionare umane. Cu toate acestea, problemele etice şi juridice nerezolvate, preocupările cu privire la tumorigenitatea celulelor stem embrionare reziduale în preparatele de cardiomiocite derivate din celule stem embrionare şi necesitatea de a utiliza celule alogene pentru transplant împiedică în prezent utilizarea acestora în studiile clinice. Este important să se perfecţioneze protocoalele de diferenţiere şi izolare celulară care produc populaţii de celule foarte purificate pentru transplant. Acest lucru ar putea fi cel mai bine realizat prin sortarea celulelor prin intermediul markerilor membranari specifici tipului de celule; abordările alternative ar putea include metode genetice care implică construcţii promotoare specifice tipului de celule care conduc expresia proteinelor marker sau supravieţuirea selectată prin rezistenţă la antibiotice.10

S-a demonstrat că fibroblastele umane adulte pot fi reprogramate la o stare pluripotentă prin transducţia retrovirală a patru factori de transcripţie (o combinaţie de OCT4, SOX2, KLF4 şi Myc, sau o combinaţie de OCT4, SOX2, NANOG şi LIN28). menţinut în cultură timp de câteva luni şi poate fi indus să se diferenţieze în derivaţi ai tuturor celor trei straturi germinale. S-a demonstrat că celulele iPS au potenţialul de a se diferenţia în cardiomiocite funcţionale, cu un profil de expresie genică şi proprietăţi electrofiziologice care sunt similare cu cele ale cardiomiocitelor derivate din celule stem embrionare.38 În viitor, celulele iPS pot permite derivarea cardiomiocitelor autologe şi a celulelor vasculare pentru terapie cu motorul miocardic şi ţesut (fig. 1). Probleme de siguranţă

Pluripotenţa celulelor stem spermatogoniale de şoarece a fost evidenţiată în mai multe studii. Aceste celule sunt responsabile de menţinerea spermatogenezei de-a lungul vieţii la şoarecele mascul.39-40 În cultură, celulele stem spermatogoniale adulte dobândesc proprietăţi ale celulelor stem embrionare. Aceste celule stem adulte pluripotente se diferenţiază spontan în derivaţi ai celor trei straturi germinale embrionare in vitro, inclusiv cardiomiocite şi celule vasculare. Este de imaginat că stabilirea celulelor stem umane multipotente adulte din linia germinativă din probe de biopsie testiculară poate permite terapii pe bază de celule autologe fără problemele etice şi imunologice asociate cu celulele stem embrionare umane sau riscul activării proto-oncogenei inerent celulelor iPS.

Populaţii de celule distincte care exprimă proteine marker de celule stem au fost identificate în inima şoarecelui adult şi în inima umană.41 La oameni, o populaţie de celule eterogenă a fost izolată din probele de biopsie atrială şi ventriculară care formează clustere multicelulare clonale în cultură în suspensie, care au fost denumite „cardiosfere”. periferia. Injectarea de celule expandate din cultură, derivate din cardiosferă în zona de frontieră a infarctului miocardic îmbunătăţeşte funcţia sistolica la şoarecii imunodeficienţi; de remarcat este că acest efect a fost asociat cu diferenţierea celulelor derivate din cardiosferă în cardiomiocite şi celule endoteliale.43 Dacă această constatare este confirmată, celulele

progenitoare rezidente cardiace sunt foarte promiţătoare pentru aplicaţii clinice, deoarece pot fi o sursă de celule autologe cu potenţial de diferenţiere cardiacă.

## STRATEGII DE TRANSPLANT DE CELULE

Scopul oricărei strategii de livrare a celulelor este de a transplanta un număr suficient de celule în regiunea de interes miocardică şi de a obţine retenţia maximă a celulelor în acea zonă (Tabelul 51-2). Retenţia celulară poate fi definită ca fracţiunea de celule transplantate reţinută în miocard pentru o perioadă scurtă de timp. Mediul local este un determinant important al retenţiei celulare, deoarece influenţează supravieţuirea celulară pe termen scurt şi, dacă se utilizează o abordare transvasculară, aderenţa celulară, transmigrarea prin peretele vascular şi invazia tisulară. Strategiile transvasculare sunt potrivite în special pentru tratamentul miocardului recent infarctat şi reperfuzat atunci când chimioatractanţii sunt foarte exprimați.44-45 Aplicarea selectivă intracoronară furnizează celulele în mod omogen la locul leziunii tisulare. În anumite studii, celulele măduvei osoase neselectate au fost eliberate prin lumenul central al unui cateter cu balon deasupra firului în timpul umflărilor tranzitorii ale balonului pentru a maximiza timpul de contact al celulelor cu microcirculaţia arterei asociate infarctului46,47. Celulele de măduvă osoasă neselectate marcate cu (18FDG) au fost perfuzate în artera legată de infarct, aproximativ 3% din celule au fost detectate în miocardul infarct. În modelele experimentale, administrarea intravenoasă a celulelor progenitoare endoteliale şi a celulelor stem mezenchimale s-a dovedit că îmbunătăţeşte funcţia cardiacă după IMA. Cu toate acestea, orientarea celulelor către organele noncardiace limitează aplicabilitatea acestei abordări. Într-adevăr, într-un studiu clinic, homing-ul celulelor măduvei osoase neselectate în regiunea infarctată a fost observată numai după administrarea intracoronariană cu stop-flow, dar nu după perfuzia intravenoasă.47 Tehnicile de injecţie directă pot fi mai potrivite pentru pacienţii care se prezintă târziu în procesul bolii, când o arteră coronară oclusă împiedică livrarea celulelor transvasculare sau când ţesuturile inimii sunt exprimate la nivel scăzut de semnale ale inimii.

## STADIUL ACTUAL AL TERAPIEI CELULARE LA PACIENŢI CU INFARCT AUT DE MIOCARDIA ŞI INSUFICIENTĂ CARDIACA

Studiile preclinice au demonstrat că transplantul de celule stem hematopoietice derivate din măduva osoasă, de celule progenitoare endoteliale sau de celule stem mezenchimale poate promova îmbunătăţiri funcţionale în modelele animale de IAM. Transdiferenţierea celulelor transplantate în cardiomiocite şi celule endoteliale a fost oferită ca o explicaţie pentru aceste îmbunătăţiri,48,49, dar importanţa cantitativă a grefei celulelor stabile şi a transdiferenţierii pentru efectele funcţionale a fost contestată. Acum se crede că îmbunătăţirile raportate la aceste modele sunt mediate în principal de efectele paracrine (Figura 51-3).

### Studii randomizate cu celule de măduvă osoasă neselectate

Majoritatea cercetătorilor clinici au ales o abordare pragmatică prin utilizarea celulelor măduvei osoase nefracţionate, care conţin diferite populaţii de celule stem şi progenitoare, precum şi tipuri de celule hematopoietice mai diferenţiate. În toate aceste studii, după ce artera legată de infarct a fost reperfuzată şi a fost plasat un stent, celulele au fost introduse în arteră printr-o abordare cu cateter cu balon cu stop-flux. În şase studii, celulele au fost livrate în câteva zile după reperfuzia coronariană pentru a îmbunătăţi funcţia sistolice şi a preveni remodelarea adversă; într-un studiu, celulele măduvei osoase au fost transplantate la pacienţi cu insuficienţă cardiacă ischemică, la luni şi ani după IAM (Tabelul 51-3).54-00

**FIGURA 51-2 Localizarea miocardică şi biodistribuţia celulelor măduvei osoase nefracţionate după perfuzia intracoronară. La nouă zile după angioplastia primară şi implantarea de stent pentru infarctul miocardic acut, pacientul a primit o perfuzie intracoronară de celule autologe nucleate de măduvă osoasă în artera coronară circumflexă stângă, care avea stent. O mică fracţiune de celule a fost radiomarcată cu 2-[fluor-18]-fluor-2-deoxi-D-glucoză (18FDG) chiar înainte de transferul intracoronar. Imagistica cu tomografie cu emisie de pozitroni (PET) a fost efectuată la 65 de minute după transferul celulei. Sunt prezentate vederi PET oblic posterior stâng (A) şi oblic anterior stâng (B) ale pieptului şi abdomenului superior. Aproximativ 3% din celule se aflau pe peretele lateral al inimii; cea mai mare parte a activităţii rămase este detectată în ficat şi splină. (Adaptat de la Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, et al. Monitoring of bone maduing cell homing into the infarcted human myocard. Circulation 2005;1 1 1:2198-2202.)**

experienţa combinată din aceste studii indică faptul că livrarea intracoronară a celulelor măduvei osoase neselectate este fezabilă şi probabil sigură. Cu toate acestea, rezultatele acestor studii randomizate au fost mixte: Unele studii au demonstrat îmbunătăţiri semnificative ale funcţiei sistolice ventriculare stângi globale şi regionale54-50-59-00; un studiu a demonstrat îmbunătăţiri numai în funcţia regională57; şi un studiu nu a demonstrat deloc îmbunătăţiri semnificative.58 Deşi motivele acestor rezultate eterogene sunt dificil de rezolvat, s-a susţinut că diferenţele în metodele de preparare a celulelor şi momentul transferului celular ar fi putut fi critice.55-57-58-01 Metaanalizele studiilor randomizate şi nerandomizate publicate, care implică un total de aproximativ 100 de pacienţi, contribuie la o contribuţie modestă la transferul celulelor la aproximativ 100 de pacienţi. funcţia cardiacă după IAM, dincolo de terapia intervenţională şi medicală actuală.02-05

Studii clinice în curs de desfăşurare la pacienţii cu boală coronariană

Pe baza profilului de siguranţă favorabil şi a datelor promiţătoare de eficacitate, mai multe studii clinice sunt în curs de desfăşurare pentru a explora în continuare perspectiva terapiei celulare la pacienţii cu diferite manifestări ale bolii coronariene. După cum se discută mai

jos, problemele importante sunt abordate în aceste studii de a doua generaţie în încercarea de a maximiza beneficiul pacientului (Tabelul 51-4). Având în vedere variaţia rezultatelor cu protocoale de izolare celulară aparent similare în studiile anterioare, va fi important să se stabilească teste care evaluează funcţionalitatea celulei şi calitatea produsului celular.

Transplant de mioblast scheletic

În primul studiu randomizat, controlat cu placebo al transplantului de mioblast scheletic după infarct miocardic, 00 de pacienţi au fost trataţi cu mioblaste scheletice autologe extinse prin cultură sau cu placebo la cel puţin 4 săptămâni după infarctul miocardic. Celulele au fost injectate în zona de graniţă a infarctului în timpul operaţiei de bypass. Transplantul de mioblast nu a îmbunătăţit funcţia ventriculară stângă regională sau globală, obiectivele principale ale studiului. O scădere semnificativă a volumelor ventriculare stângi, totuşi, a fost observată după terapia celulară. O incidenţă mai mare a aritmiilor a fost observată la pacienţii trataţi cu mioblast, dar acest lucru nu s-a tradus în diferenţe în evenimentele adverse cardiace majore după 0 luni.

Probleme de abordat la bancă şi pe noptieră

Rezultatele mixte din studiile randomizate ale celulelor măduvei osoase ne amintesc că problemele procedurale, cum ar fi metoda de preparare a celulelor, doza celulelor şi momentul transferului celular, trebuie să fie îmbunătăţite în continuare în studiile viitoare. Pot fi necesare diferite populaţii de celule şi metode de livrare celulară pentru a obţine efecte terapeutice optime imediat sau mai târziu după IMA. Subgrupurile de pacienţi care obţin cel mai mare beneficiu din transferul de celule trebuie identificate prospectiv (de exemplu, pacienţii care se prezintă târziu după debutul simptomelor, la care se poate aştepta puţină salvare miocardică de la terapia de reperfuzie). Efectul transferului de celule ale măduvei osoase asupra obiectivelor clinice este în prezent necunoscut. Îmbunătăţiri semnificative ale obiectivelor clinice combinate au fost observate în cel mai mare studiu randomizat67, într-un studiu de cohortă68 şi în unele dintre meta-analize63-65; cu toate acestea, sunt încă necesare studii de rezultat în care pregătirea celulelor şi strategiile de livrare sunt optimizate. Rezultatele studiilor de etichetare celulară indică faptul că mai puţin de 5% din celulele măduvei osoase nucleate neselectate sunt reţinute în zona infarctată după livrarea intracoronariană la pacienţi (vezi Figura 51-2).47 Este de imaginat că strategiile farmacologice ar putea fi utilizate pentru a îmbunătăţi capacitatea de homing sau alţi parametri funcţionali ai celulelor; rezultatele studiilor experimentale indică în această direcţie.28,29 Scopul final al terapiei cu celule stem este înlocuirea zonei infarctate cu noi cardiomiocite contractile şi complet integrate. Deşi celulele măduvei osoase neselectate pot avea un efect favorabil asupra funcţiei sistolice, probabil că nu generează miocard nou. Există dovezi că efectele paracrine joacă un rol important în transferul celulelor măduvei osoase. De fapt, s-a demonstrat că celulele măduvei osoase secretă o serie de factori proangiogenici69, ceea ce este în concordanţă cu îmbunătăţirile funcţiei microvasculare observate după transferul celulelor măduvei osoase la pacienţi.70 Rezultatele studiilor experimentale sugerează că angiogeneza îmbunătăţită după IAM poate îmbunătăţi vindecarea infarctului şi metabolismul energetic în zona de graniţă a

infarctului.71-74. după IAM.75 Lipsa unei adevărate regenerări cardiace ar trebui să stimuleze cercetările de bază în continuare asupra perspectivelor terapeutice ale celulelor progenitoare de cardiomiocite.

INGINERIA ȚESUTURILOR

Un infarct miocardic reprezintă un mediu ostil ischemic, necrotic sau cicatrici, sau o combinație. Ca o consecință, transplantul de celule este în general însoțit de moarte celulară extinsă și integrare celulară inadecvată. Transplantul de celule poate afecta pozitiv răspunsul de vindecare după un IAM (de exemplu, prin efecte paracrine); cu toate acestea, este îndoielnic dacă terapia celulară va putea vreodată să înlocuiască o cicatrice de infarct cronic cu un miocard nou, care este plin dens cu cardiomiocite mature, susținând vasele de sânge, celulele interstițiale și matricea. Ingineria țesutului miocardic poate oferi un mijloc de a obține o adevărată regenerare cardiacă. Ingineria tisulară are ca scop generarea de înlocuitori funcționali de țesuturi tridimensionale în afara corpului, care pot fi adaptați în dimensiune, formă și funcție înainte de a fi implantați în corp. Ingineria tisulară este un domeniu extrem de interdisciplinar și necesită o colaborare strânsă între oamenii de știință în materie de materiale, ingineri și oameni de știință a vieții. Ingineria tisulară a fost obișnuită

CH 51

Dacă nu se specifică altfel, se utilizează surse de celule autologe. IMA, infarct miocardic acut; CABG, bypass coronarian; G-CSF, factor de stimulare a coloniilor de granulocite; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; LVESV, volumul telesistolic al ventriculului stâng; MVO2, consum maxim de oxigen; QOL, calitatea vieții.

(Din Wollert, KC și Drexler, HC (2010). Terapia celulară pentru tratamentul bolii coronariene: o evaluare critică. Nat Rev Cardiol. 7:204-215.)

generează valve cardiace76 și a condus deja la aplicații clinice inițiale, cu rezultate încurajatoare.77-78 În mod similar, grefele vasculare au fost generate din celule autologe și au fost transplantate cu succes la pacienți.79

Principii de bază ale ingineriei țesuturilor miocardice

Ingineria țesuturilor miocardice confruntă oamenii de știință cu provocări extraordinare, deoarece restabilirea funcției inimii prin înlocuirea țesutului miocardic necesită o perioadă lungă de timp.

integrarea electromecanică și vasculară a unei grefe complexe, multicelulare, tridimensionale în țesutul gazdă. Construcțiile miocardice prelucrate prin inginerie tisulară ar trebui să aibă proprietăți contractile clar definite, să fie de dimensiuni mari, să devină

vascularizate și integrate în miocardul gazdă și să îmbunătățească funcția contractilă a inimii infarctate.80 Abordarea clasică a ingineriei tisulare constă în construirea unei schele pe care țesutul poate crește. Astfel de schele, care sunt biodegradabile într-o anumită măsură, sunt apoi însămânţate cu celule donatoare, factori de creştere sau ambele. Pe urmă, schelele

sunt cultivate într-un bioreactor special conceput care furnizează oxigen şi nutrienţi într-un micromediu fizico-chimic optimizat. Când celulele s-au asamblat şi au umplut schela, structura este îndepărtată din bioreactor şi implantată în corpul pacientului (Figura 51-4). Biomaterialele de schele utilizate pentru ingineria ţesuturilor cardiace ar trebui să fie autologe şi ar trebui să îmbunătăţească ataşarea celulelor, creşterea şi diferenţierea. Pentru a obţine îmbunătăţiri funcţionale, biomaterialul trebuie să încurajeze integrarea mecanică şi electrică cu ţesutul gazdă. În cele din urmă, proprietăţile elastice ale biomaterialului trebuie să se potrivească cu proprietăţile elastice ale inimii native pentru a rezista mişcării continue de întindere-relaxare a miocardului care are loc la fiecare bătăi ale inimii (Tabelul 51-5).81 O discuţie detaliată a materialelor sintetice şi biologice utilizate în ingineria ţesuturilor miocardice este disponibilă în altă parte.82

(autolog sau alogen)

**FIGURA 51-4 Principii de bază ale ingineriei tisulare. Consultaţi secţiunea „Principii de bază ale ingineriei ţesuturilor miocardice" din text pentru detalii.**

Biocompatibilitate Biomaterialul nu trebuie respins sau induce o

răspuns inflamator in vivo; ar trebui să reflecte matricea extracelulară a ţesutului pe care intenţionează să îl înlocuiască. Viteza de degradare a biomaterialului ar trebui să se

potrivească cu rata de regenerare a ţesutului gazdă, iar produsele secundare de degradare trebuie să fie netoxice şi îndepărtate cu uşurinţă din organism. Biomaterialul ar trebui să îmbunătăţească aderenţa celulară, alinierea, supravieţuirea şi diferenţierea şi ar trebui să încurajeze vascularizarea.

| | |
|---|---|
| Mecanic | Biomaterialul trebuie să ofere suport mecanic |
| integritate | pentru a rezista la întinderea-relaxarea continuă |
| mişcarea miocardului. | |
| Electrice | Biomaterialul trebuie să permită integrarea electrică a |
| integritatea | grefei proiectate cu ţesutul nativ pentru a permite |
| excitabilitatea corespunzatoare a gazdei si a tesutului grefat si sustinerea electrica a propagarii frontului de unda. | |

Adaptat după Jawad H, Lyon AR, Harding SE, et al. Ingineria ţesutului miocardic. Br Med Bull 2008;87:31-47.

Experienta preclinica cu ingineria tesuturilor miocardice

Cel puţin trei strategii au fost dezvoltate pentru a construi echivalente de muşchi cardiac contractil: (1) abordarea clasică de însămânţare a miocitelor cardiace pe matrici preformate; (2) captarea în matrice lichidă, care susţine tendinţa miocitelor cardiace de a forma agregate contractante; şi (3) stivuirea monostraturilor de miocite cardiace pentru a forma construcţii de muşchi cardiac multistratificat (Figura 51-5 şi Tabelul 51-6).83

Dezvoltarea forţei sistolice este cea mai importantă caracteristică a miocardului artificial. Sunt disponibile date despre proprietăţile contractile pentru ţesutul miocardic artificial, care este dezvoltat prin însămânţarea miocitelor cardiace de şobolan neonatal pe bureţi de colagen84; pentru ţesutul cardiac modificat, care se formează după captarea celulelor cardiace de şobolan neonatal într-un mediu de matrice extracelulară care conţine colagen lichid de şobolan de tip I85; şi monostraturi de miocite cardiace de şobolan neonatal stivuite (vezi Tabelul 51-6).86 Forţa maximă de contracţie a fost de 0,02 mN în ţesutul miocardic artificial şi de 2 până la 4 mN în ţesutul cardiac modificat şi monostraturile stivuite. Forţa contractilă scăzută în ţesutul miocardic artificial indică un posibil dezavantaj conceptual al matricelor preformate în ingineria ţesutului miocardic. În esenţă, miocitele cardiace sunt forţate să semene un mediu definit structural dacă sunt folosite matrici preformate şi par a fi limitate în potenţialul lor de a se organiza în unităţi tridimensionale generatoare de forţă.83 În ţesutul miocardic nativ, celulele sunt deosebit de dense în comparaţie cu alte ţesuturi, cum ar fi valvele şi vasele cardiace. În plus, cardiomiocitele sunt

strâns interconectate cu joncţiunile gap. Prin urmare, schelele preformate pot atenua conexiunile celulă la celulă.87 Metodele actuale susţin tendinţa miocitelor cardiace de a forma în mod liber agregate contractile, de a-şi produce propria matrice de susţinere şi de a se organiza în structuri miocardice complexe în absenţa materialelor de schelă preformate obstructive; aceste metode par a fi avantajoase din punct de vedere funcţional dar şi structural.83

PROVOCĂRI ŞI DIRECŢII VITORIALE

Grosimea ţesutului cardiac care poate fi proiectat in vitro este limitată de distanţele maxime de difuzie pentru oxigen şi nutrienţi. Angiogeneza devine esenţială pentru a proiecta ţesutul cardiomiocitar cu o grosime mai mare de 200 pm.88 Generarea de grefe vascularizate este deosebit de importantă pentru a face trecerea de la modele de rozătoare la modele animale mai mari şi, eventual, la pacienţii cu o grosime medie a peretelui ventricularului stâng de 10 până la 15 mm. O serie de strategii sunt în prezent explorate pentru a crea o reţea vasculară funcţională în interiorul unei grefe miocardice proiectate înainte de implantare. Grefele prevascularizate se pot anastomoza rapid cu ţesutul gazdă şi pot îmbunătăţi supravieţuirea şi diferenţierea ţesutului. În plus, dovezile tot mai mari susţin rolul vasculaturii în reglarea formării modelului şi diferenţierea ţesuturilor. Astfel ţesuturile prevascularizate beneficiază şi de o contribuţie intrinsecă a sistemului lor vascular la dezvoltarea lor.89

Unii cercetători au proiectat ţesutul miocardic în jurul unui vas nativ.88-90 Acest lucru a fost realizat in vitro cu o aortă de şobolan care a fost montată într-un bioreactor şi perfuzată cu mediu de cultură celulară. Rata de supravieţuire a cardiomiocitelor de şobolan neonatal, care au fost încorporate în lipici de fibrină şi poziţionate în jurul vasului aortic, a fost semnificativ mai mare atunci când vasul a fost perfuzat.90 În mod similar, cardiomiocitele de şobolan neonatal au fost suspendate în Matrigel şi însămânţate în jurul unui şunt arteriovenos care a fost creat în interiorul unei culturi de policarbonat de şobolan88. celule cardiace de şobolan neonatal in vitro şi au observat formarea spontană de fire de cardiomiocite care au fost căptuşite de vase de sânge nou formate care s-au interconectat cu sistemul vascular gazdă după transplantul pe şobolan infarct

interesul a fost că prezenţa celulelor endoteliale a sporit proliferarea cardiomiocitelor în grefe, în timp ce prezenţa fibroblastelor embrionare a scăzut moartea celulelor endoteliale şi a stimulat proliferarea celulelor endoteliale.92 Inimi cadavere decelularizate cu o geometrie tridimensională intactă.

PIPAAm, poli-N-izopropilacrilamidă.

iar vascularizaţia poate servi drept schele pentru proiectarea unei inimi întregi. Dovada conceptului a fost obţinută cu inimi de şobolan decelularizate care au fost repopulate cu

cardiomiocite neonatale şi celule endoteliale aortice de şobolan în condiţii fiziologice simulate pentru maturarea organelor.93

În majoritatea studiilor experimentale în ingineria ţesuturilor miocardice, cardiomiocitele fetale sau neonatale de şobolan au fost folosite ca sursă principală de celule. Identificarea tipurilor de celule care sunt potrivite pentru aplicaţii umane continuă să fie o provocare majoră. Deşi rezultatele studiilor indică faptul că cardiomiocitele derivate din celule stem embrionare pot fi utilizate pentru ingineria ţesuturilor92-94 şi că celulele stem spermatogonale şi celulele iPS pot fi diferenţiate în cardiomiocite38-40, riscul de formare a teratomului care este asociat cu aceste tipuri de celule trebuie abordat. Cu oricare dintre aceste surse de celule, va fi o provocare formidabilă să obţineţi cantităţi suficiente de celule pentru uz clinic.

Biomaterialele sintetice şi naturale care sunt utilizate în prezent pentru ingineria ţesuturilor miocardice servesc în principal ca schele pentru a permite asamblarea şi alinierea adecvată a celulelor. Biomaterialele mai noi, „inteligente" oferă semnale suplimentare pentru adeziunea, creşterea sau migrarea celulelor. Eliberarea temporizată a factorilor din aceste biomateriale de generaţie următoare poate fi reglată prin proiectare chimică pentru a direcţiona căile de diferenţiere celulară, cum ar fi angiogeneza şi maturarea vasculară.95 Biomaterialele „inteligente" ar putea fi utilizate şi pentru inginerie in situ,81 care implică o injectare directă a biomaterialelor, singure sau în combinaţie cu celule, în miocardul bolnav. S-a propus că biomaterialele inteligente pot fi folosite pentru a proiecta personalizat micromediul cardiac şi pentru a stimula procesele de reparare endogene.95

În concluzie, ingineria ţesuturilor miocardice are un mare potenţial de a îmbunătăţi funcţia inimii în deficienţă şi de a reduce ratele de morbiditate şi mortalitate în rândul pacienţilor care trăiesc cu insuficienţă cardiacă. În prezent, dezvoltarea aplicaţiilor clinice ale ingineriei ţesuturilor miocardice pare lungă şi anevoioasă. Mai multe etape trebuie atinse (Figura 51-6). Având în vedere amploarea epidemiei de insuficienţă cardiacă şi lipsa actuală de strategii regenerative, cercetările intensive în domeniul ingineriei ţesutului miocardic vor continua şi ar putea permite în cele din urmă alternative terapeutice la transplantul de inimă.

REFERINȚE

McMurray, JJ şi Pfeffer, MA (2005). Insuficienţă cardiacă. Lancet, 365, 1877-1889.

Cohn, JN, Ferrari, R. şi Sharpe, N. (2000). Remodelarea cardiacă - concepte şi clinică Q

implicaţii calice: o lucrare de consens de la un forum internaţional privind remodelarea cardiacă. În numele unui forum internaţional pentru remodelarea cardiacă. J Am Coll Cardiol, 35, 569-582. jţ

Gheorghiade, M., & Bonow, RO (1998). Insuficienţa cardiacă cronică în Statele Unite: a

manifestare a bolii coronariene. Circulation, 97, 282-289. H

Beltrami, AP, Urbanek, K., Kajstura, J., et al. (2001). Dovezi că miocitele cardiace umane se divid după infarct miocardic. N Engl J Med, 344, 1750-1757.

Hsieh, PC, Segers, VF, Davis, ME, et al. (2007). Dovezi dintr-un studiu de cartografiere genetică care arată că celulele stem reîmprospătează cardiomiocitele mamiferelor adulte după leziuni.

Nat Med, 13, 970-974. 3

Fazel, S., Cimini, M., Chen, L., şi colab. (2006). Celulele cardioprotectoare c-kit+ sunt din

măduva osoasă şi reglează echilibrul miocardic al citokinelor angiogene. J Clin Invest, 116, 1865-1877. $

Laflamme, MA şi Murry, CE (2005). Regenerarea inimii. Nat Biotechnol, 23, 845-856.

Khademhosseini, A., Langer, R., Borenstein, J., et al. (2006). Tehnologii la microscale

pentru ingineria ţesuturilor şi biologie. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 2480-2487. 3

Dimmeler, S. şi Leri, A. (2008). Îmbătrânirea şi boala ca modificatori ai eficacităţii terapiei celulare. Circ Res, 102, 1319-1330.

Passier, R., van Laake, LW şi Mummery, CL (2008). Terapie pe bază de celule stem şi lecţii din inimă. Nature, 453, 322-329.

Murry, CE, Field, LJ, & Menasche, P. (2005). Repararea cardiacă pe bază de celule: reflecţii la punctul de 10 ani. Circulation, 112, 3174-3183.

Dowell, JD, Rubart, M., Pasumarthi, KB, et al. (2003). Transplant de miocite şi celule stem miogenice în inimă. Cardiovasc Res, 58, 336-350.

Menasche, P. (2007). Mioblastele scheletice ca agent terapeutic. Prog Cardiovasc Dis, 50,
—

7-17.

ft

Levenberg, S., Rouwkema, J., Macdonald, M., şi colab. (2005). Ingineria ţesutului muscular scheletic vascularizat. Nat Biotechnol, 23, 879-884.

Roell, W., Lewalter, T., Sasse, P., et al. (2007). Grefarea celulelor care exprimă conexina 43 previne aritmia post-infarct. Nature, 450, 819-824.

Pittenger, MF şi Martin, BJ (2004). Celulele stem mezenchimale şi potenţialul lor ca terapie cardiacă. Circ Res, 95, 9-20.

Caplan, AI (2007). Celule stem mezenchimale adulte pentru ingineria ţesuturilor versus medicina regenerativă. J Cell Physiol, 213, 341-347.

Sutherland, FW, Perry, TE, Yu, Y., şi colab. (2005). De la celule stem la valva cardiacă semilunară autologă viabilă. Circulaţie, 111, 2783-2791.

Dai, W., Hale, SL, Martin, BJ, et al. (2005). Transplantul alogenic de celule stem mezenchimale în miocardul de şobolan postinfarct: efecte pe termen scurt şi lung. Circulaţie, 112, 214-223.

Gnecchi, M., He, H., Liang, OD, et al. (2005). Acţiunea paracrină reprezintă o protecţie marcată a inimii ischemice de către celulele stem mezenchimale modificate cu Akt. Nat Med, 11, 367-368.

Carmeliet P. (2000). Mecanisme de angiogeneză şi arteriogeneză. Nat Med, 6, 389-395.

Urbich, C. şi Dimmeler, S. (2004). Celulele progenitoare endoteliale: caracterizare şi rol în biologia vasculară. Circ Res, 95, 343-353.

Aicher, A., Rentsch, M., Sasaki, K., et al. (2007). Celulele progenitoare circulante non-derivate din măduva osoasă contribuie la neovascularizarea postnatală în urma ischemiei tisulare. Circ Res, 100, 581-589.

Prater, DN, Case, J., Ingram, DA, et al. (2007). Ipoteza de lucru pentru redefinirea celulelor progenitoare endoteliale. Leucemie, 21, 1141-1149.

Badorff, C., Brandes, RP, Popp, R., et al. (2003). Transdiferenţierea celulelor progenitoare endoteliale umane adulte derivate din sânge în cardiomiocite active funcţional. Circulaţie, 107, 1024-1032.

Gruh, I., Beilner, J., Blomer, U., et al. (2006). Nu există dovezi de transdiferenţiere a celulelor progenitoare endoteliale umane în cardiomiocite după cocultura cu cardiomiocite de şobolan neonatal. Circulation, 113, 1326-1334.

Melero-Martin, JM, De Obaldia, ME, Kang, SY, et al. (2008). Proiectarea reţelelor vasculare robuste şi funcţionale in vivo cu celule progenitoare umane adulte şi derivate din sângele ombilical. Circ Res, 103, 194-202.

Sasaki, K., Heeschen, C., Aicher, A., et al. (2006). Pretratamentul ex vivo al celulelor mononucleare din măduva osoasă cu amplificator endotelial de NO sintetază AVE9488 îmbunătăţeşte activitatea lor funcţională pentru terapia celulară. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 14537-14541.

Sorrentino, SA, Bahlmann, FH, Besler, C., et al. (2007). Stresul oxidant afectează capacitatea de reendotelizare in vivo a celulelor progenitoare endoteliale de la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2: restaurare de către agonistul receptor gamma activat de peroxizomi, rosiglitazonă. Tiraj, 116, 163-173.

Kehat, I., Kenyagin-Karsenti, D., Snir, M., et al. (2001). Celulele stem embrionare umane se pot diferenţia în miocite cu proprietăţi structurale şi funcţionale ale cardiomiocitelor. J Clin Invest, 108, 407-414.

Levenberg, S., Golub, JS, Amit, M., şi colab. (2002). Celule endoteliale derivate din celule stem embrionare umane. Proc Natl Acad Sci USA, 99, 4391-4396.

Ferreira, LS, Gerecht, S., Shieh, HF, et al. (2007). Celulele progenitoare vasculare izolate din celulele stem embrionare umane dau naştere la celule endoteliale şi musculare netede şi formează reţele vasculare in vivo. Circ Res, 101, 286-294.

Zimmermann, WH, & Eschenhagen, T. (2007). Celule stem embrionare pentru ingineria muşchilor cardiaci. Trends Cardiovasc Med, 17, 134-140.

Kehat, I., Khimovich, L., Caspi, O., et al. (2004). Integrarea electromecanică a cardiomiocitelor derivate din celule stem embrionare umane. Nat Biotechnol, 22, 1282-1289.

Menard, C., Hagege, AA, Agbulut, O., et al. (2005). Transplantul de celule stem embrionare de şoarece cu infarct miocardic la miocardul de oaie: un studiu preclinic. Lancet, 366, 1005-1012.

Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., şi colab. (2007). Inducerea celulelor stem pluripotente din fibroblaste umane adulte de către factori definiţi. Cell, 131, 861-872.

Yu, J., Vodyanik, MA, Smuga-Otto, K., et al. (2007). Linii de celule stem pluripotente induse derivate din celule somatice umane. Ştiinţă, 318, 1917-1920.

Mauritz, C., Schwanke, K., Reppel, M., et al. (2008). Generarea de miocite cardiace murine funcţionale din celule stem pluripotente induse. Circulation, 118, 507-517.

Guan, K., Nayernia, K., Maier, LS, et al. (2006). Pluripotenţa celulelor stem spermatogoniale din testicul de şoarece adult. Nature, 440, 1199-1203.

Seandel, M., James, D., Shmelkov, SV, şi colab. (2007). Generarea de celule stem adulte multipotente funcţionale de la progenitori de linie germinativă GPR125+. Nature, 449, 346-350.

Wu, SM, Chien, KR şi Mummery, C. (2008). Originile şi destinele celulelor progenitoare cardiovasculare. Cell, 132, 537-543.

Messina, E., De Angelis, L., Frati, G., et al. (2004). Izolarea şi extinderea celulelor stem cardiace adulte din inima umană şi murină. Circ Res, 95, 911-921.

Smith, RR, Barile, L., Cho, HC, et al. (2007). Potenţialul de regenerare al celulelor derivate din cardiosferă s-a extins din probele de biopsie endomiocardică percutanată. Circulation, 115, 896-908.

Frangogiannis, NG (2006). Baza mecanică a vindecării infarctului. Antioxid Redox Signal, 8, 1907-1939.

Schachinger, V., Aicher, A., Dobert, N., et al. (2008). Studiu pilot asupra factorilor determinanţi ai recrutării celulelor progenitoare la miocardul uman infarctat. Circulaţie, 118, 1425-1432.

Strauer, BE, Brehm, M., Zeus, T., et al. (2002). Repararea miocardului infarctat prin transplant autolog de celule mononucleare de măduvă osoasă intracoronară la om. Tiraj, 106, 1913-1918.

Hofmann, M., Wollert, KC, Meyer, GP, et al. (2005). Monitorizarea celulelor măduvei osoase în miocardul uman infarctat. Circulation, 111, 2198-2202.

Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., şi colab. (2001). Celulele măduvei osoase regenerează miocardul infarct. Nature, 410, 701-705.

Kocher, AA, Schuster, MD, Szabolcs, MJ şi colab. (2001). Neovascularizarea miocardului ischemic de către angioblastele umane derivate din măduva osoasă previne apoptoza cardiomiocitelor, reduce remodelarea şi îmbunătăţeşte funcţia cardiacă. Nat Med, 7, 430-436.

Ziegelhoeffer, T., Fernandez, B., Kostin, S., et al. (2004). Celulele derivate din măduva osoasă nu se încorporează în vascularizaţia adultă în creştere. Circ Res, 94, 230-238.

Murry, CE, Soonpaa, MH, Reinecke, H., şi colab. (2004). Celulele stem hematopoietice nu se transdiferenţiază în miocite cardiace în infarctele miocardice. Nature, 428, 664-668.

Balsam, LB, Wagers, AJ, Christensen, JL şi colab. (2004). Celulele stem hematopoietice adoptă destinele hematopoietice mature în miocardul ischemic. Nature, 428, 668-673.

Kinnaird, T., Stabile, E., Burnett, MS, et al. (2004). Celulele stromale derivate din măduvă exprimă gene care codifică un spectru larg de citokine arteriogenice şi promovează arteriogeneza in vitro şi in vivo prin mecanisme paracrine. Circ Res, 94, 678-685.

Wollert, KC, Meyer, GP, Lotz, J., et al. (2004). Transferul intracoronar de celule ale măduvei osoase autologe după infarctul miocardic: studiul clinic controlat randomizat BOOST. Lancet, 364, 141-148.

Schachinger, V., Erbs, S., Elsasser, A., et al. (2006). Celulele progenitoare derivate din măduva osoasă intracoronară în infarctul miocardic acut. NEngl J Med, 355, 1210-1221.

Assmus, B., Honold, J., Schachinger, V., et al. (2006). Transplantul transcoronar de celule progenitoare după infarct miocardic. N Engl J Med, 355, 1222-1232.

Janssens, S., Dubois, C., Bogaert, J., et al. (2006). Transfer autolog de celule stem derivate din măduva osoasă la pacienţii cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST: studiu dublu-orb, controlat randomizat. Lancet, 367, 113-121.

Lunde, K., Solheim, S., Aakhus, S., şi colab. (2006). Injectarea intracoronară a celulelor mononucleare ale măduvei osoase în infarctul miocardic acut. N Engl J Med, 355, 1199-1209.

Huikuri, HV, Kervinen, K., Niemela, M., et al. (2008). Efectele injectării intracoronare a celulelor mononucleare ale măduvei osoase asupra funcţiei ventriculare stângi, a profilului de risc de aritmie şi a restenozei după terapia trombolitică a infarctului miocardic acut. Eur Heart J, 29, 2723-2732.

Tendera, M., Wojakowski, W., Ruzyllo, W., et al. (2009). Infuzia intracoronară de celule CD34+ CXCR4+ selectate derivate din măduva osoasă şi celule mononucleare neselectate la pacienţii cu STEMI acut şi fracţie de ejecţie ventriculară stângă redusă: rezultate ale regenerării miocardice multicentre randomizate prin perfuzie intracoronară a populaţiei selectate de celule stem în infarct miocardic acut (REGENT). Eur Heart J, 30, 1313-1321.

Seeger, FH, Tonn, T., Krzossok, N., şi colab. (2007). Procedurile de izolare celulară contează: o comparaţie a diferitelor protocoale de izolare a celulelor mononucleare ale măduvei osoase utilizate pentru terapia celulară la pacienţii cu infarct miocardic acut. Eur Heart J, 28, 766-772.

Abdel-Latif, A., Bolli, R., Tleyjeh, IM, et al. (2007). Celule adulte derivate din măduva osoasă pentru repararea cardiacă: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Arch Intern Med, 167, 989-997.

Lipinski, MJ, Biondi-Zoccai, GG, Abbate, A., et al. (2007). Impactul terapiei celulare intracoronariane asupra funcţiei ventriculare stângi în contextul infarctului miocardic acut: o revizuire sistematică colaborativă şi meta-analiză a studiilor clinice controlate. J Am Coll Cardiol, 50, 1761-1767.

Burt, RK, Loh, Y., Pearce, W., et al. (2008). Aplicaţii clinice ale celulelor stem derivate din sânge şi din măduvă pentru boli nemaligne. JAMA, 299, 925-936.

Martin-Rendon, E., Brunskill, SJ, Hyde, CJ, et al. (2008). Celulele stem autologe ale măduvei osoase pentru tratarea infarctului miocardic acut: o revizuire sistematică. Eur Heart J, 29, 1807-1818.

Menasche, P., Alfieri, O., Janssens, S., et al. (2008). Studiul Myoblast Autologus Greting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC): primul studiu randomizat controlat cu placebo al transplantului de mioblast. Circulaţie, 117, 1189-1200.

Schachinger, V., Erbs, S., Elsasser, A., et al. (2006). Rezultat clinic îmbunătăţit după administrarea intracoronară a celulelor progenitoare derivate din măduva osoasă în infarctul miocardic acut: rezultatele finale pe 1 an ale studiului REPAIR-AMI. Eur Heart J, 27, 2775-2783.

Yousef, M., Schannwell, CM, Kostering, M., et al. (2009). Studiul BALANCE: beneficiu clinic şi rezultat pe termen lung după transplantul de celule autologe de măduvă osoasă intracoronariană la pacienţii cu infarct miocardic acut. J Am Coll Cardiol, 53, 2262-2269.

Korf-Klingebiel, M., Kempf, T., Sauer, T., şi colab. (2008). Celulele măduvei osoase sunt o sursă bogată de factori de creştere şi citokine: implicaţii pentru studiile de terapie celulară după infarctul miocardic. Eur Heart J, 29, 2851-2858.

Erbs, S., Linke, A., Schachinger, V., et al. (2007). Restaurarea funcţiei microvasculare în artera asociată infarctului prin transplantul intracoronar de celule progenitoare de măduvă osoasă la pacienţii cu infarct miocardic acut: substudiul Doppler al studiului Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarct (REPAIR-AMI). Circulation, 116, 366-374.

Kawamoto, A., Tkebuchava, T., Yamaguchi, J., et al. (2003). Transplantul intramiocardic de celule progenitoare endoteliale autologe pentru neovascularizarea terapeutică a ischemiei miocardice. Circulation, 107, 461-468.

Yoon, YS, Wecker, A., Heyd, L., şi colab. (2005). Noi celule stem multipotente extinse clonal din măduva osoasă umană regenerează miocardul după infarctul miocardic. J Clin Invest, 115, 326-338.

Zeng, L., Hu, Q., Wang, X., şi colab. (2007). Consecinţele bioenergetice şi funcţionale ale transplantului de celule progenitoare multipotente derivate din măduva osoasă în inimile cu remodelare ventriculară stângă postinfarct. Tiraj, 115, 1866-1875.

Kamihata, H., Matsubara, H., Nishiue, T., et al. (2001). Implantarea celulelor mononucleare ale măduvei osoase în miocardul ischemic îmbunătăţeşte perfuzia colaterală şi funcţia regională prin alimentarea laterală cu angioblaste, liganzi angiogeni şi citokine. Circulation, 104, 1046-1052.

Mirotsou, M., Zhang, Z., Deb, A., şi colab. (2007). Proteina 2 înrudită cu frizzled secretată (Sfrp2) este factorul paracrin eliberat de celule stem mezenchimale Akt-cheie care mediază supravieţuirea şi repararea miocardului. Proc Natl Acad Sci USA, 104, 1643-1648.

Vesely, I. (2005). Ingineria ţesuturilor valvulare cardiace. Circ Res, 97, 743-755.

Shin'oka, T., Matsumura, G., Hibino, N., şi colab. (2005). Rezultatul clinic pe termen mediu al autografelor vasculare prelucrate prin inginerie tisulară însămânţate cu celule autologe de măduvă osoasă. J Thorac Cardiovasc Surg, 129, 1330-1338.

Dohmen, PM, Lembcke, A., Holinski, S., et al. (2007). Rezultate clinice pe termen mediu folosind o supapă pulmonară proiectată pe bază de ţesut pentru a reconstrui tractul de ieşire al ventriculului drept în timpul procedurii Ross. Ann Thorac Surg, 84, 729-736.

L'Heureux, N., Dusserre, N., Konig, G., şi colab. (2006). Vase de sânge prelucrate prin inginerie tisulară umane pentru revascularizarea arterială adultă. Nat Med, 12, 361-365.

Eschenhagen, T. şi Zimmermann, WH (2005). Ingineria ţesutului miocardic. Circ Res, 97, 1220-1231.

Jawad, H., Ali, NN, Lyon, AR, et al. (2007). Ingineria ţesutului miocardic: o revizuire. J Tissue Eng Regen Med, 1, 327-342.

Jawad, H., Lyon, AR, Harding, SE, et al. (2008). Ingineria ţesutului miocardic. Br Med Bull, 87, 31-47.

Zimmermann, WH, Didie, M., Doker, S., şi colab. (2006). Ingineria muşchiului cardiac: o actualizare a terapiei de înlocuire a muşchilor cardiaci. Cardiovasc Res, 71, 419-429.

Kofidis, T., Akhyari, P., Boublik, J., et al. (2002). Ingineria in vitro a muşchiului cardiac: ţesut miocardic artificial. J Thorac Cardiovasc Surg, 124, 63-69.

Zimmermann, WH, Schneiderbanger, K., Schubert, P., şi colab. (2002). Ingineria tisulară a unui construct muscular cardiac diferenţiat. Circ Res, 90, 223-230.

Shimizu, T., Sekine, H., Isoi, Y., et al. (2006). Supravieţuirea pe termen lung şi creşterea grefelor de ţesut miocardic pulsatil realizate prin stratificarea foilor de cardiomiocite. Tissue Eng, 12, 499-507.

Shimizu, T., Yamato, M., Kikuchi, A., et al. (2003). Ingineria foilor celulare pentru reconstrucţia ţesutului miocardic. Biomateriale, 24, 2309-2316.

Morritt, AN, Bortolotto, SK, Dilley, RJ, et al. (2007). Ingineria ţesutului cardiac într-o cameră vascularizată in vivo. Circulation, 115, 353-360.

Rivron, NC, Liu, JJ, Rouwkema, J., et al. (2008). Ingineria ţesuturilor vascularizate in vitro. Eur Cell Mater, 15, 27-40.

Kofidis, T., Lenz, A., Boublik, J., et al. (2003). Perfuzia pulsatilă şi viabilitatea cardiomiocitelor într-o matrice solidă tridimensională. Biomateriale, 24, 5009-5014.

Zimmermann, WH, Melnychenko, I., Wasmeier, G., şi colab. (2006). Grefele de ţesut cardiac proiectate îmbunătăţesc funcţiile sistolice şi diastolice în inimile de şobolani infarctate. Nat Med, 12, 452-458.

Caspi, O., Lesman, A., Basevitch, Y., et al. (2007). Ingineria tisulară a muşchiului cardiac vascularizat din celule stem embrionare umane. Circ Res, 100, 263-272.

Ott, HC, Matthiesen, TS, Goh, SK şi colab. (2008). Matrice decelularizată prin perfuzie: folosind platforma Nature pentru a crea o inimă bioartificială. Nat Med, 14, 213-221.

Guo, XM, Zhao, YS, Chang, HX şi colab. (2006). Crearea de ţesut cardiac modificat in vitro din celule stem embrionare de şoarece. Circulation, 113, 2229-2237.

Davis, ME, Hsieh, PC, Grodzinsky, AJ, et al. (2005). Design personalizat al micromediului cardiac cu biomateriale. Circ Res, 97, 8-15.

Leor, J., Aboulafia-Etzion, S., Dar, A., et al. (2000). Grefe cardiace bioingineреşti: o nouă abordare pentru repararea miocardului infarct? Circulaţie, 102(19), (Suppl. 3), III-56-III-61.

Shimizu, T., Yamato, M., Isoi, Y., et al. (2002). Fabricarea de grefe de ţesut cardiac pulsatil folosind o nouă tehnică de manipulare a foii celulare tridimensionale şi suprafeţe de cultură celulară sensibile la temperatură. Circ Res, 90(3), e40.

Furuta, A., Miyoshi, S., Itabashi, Y., et al. (2006). Grefele de ţesut cardiac pulsatil folosind o nouă tehnică de manipulare a foii celulare tridimensionale se integrează funcţional cu inima gazdă, in vivo. Circ Res, 98, 705-712.

Itabashi, Y., Miyoshi, S., Kawaguchi, H., et al. (2005). O nouă metodă de fabricare a foilor de celule cardiace folosind vase acoperite cu fibrină şi studiile sale electrofiziologice prin cartografiere optică. Artif Organs, 29, 95-103.

CAPITOLUL 52

# Managementul trombozei în insuficienţa cardiacă

Ronald S. Freudenberger şi Shunichi Homma

De la descoperirea heparinei de către Jay McLean în 19161 şi sinteza iniţială a acidului acetilsalicilic de către Felix Hoffmann în 18992 şi a warfarinei în anii 19403, utilizarea agenţilor antiplachetari şi antitrombotici în tratamentul şi prevenirea bolilor cardiace a devenit larg răspândită. În 1959, a fost efectuat primul studiu cu agenţi trombolitici pentru tratamentul infarctului miocardic acut şi a altor tulburări tromboembolice la om.4 În anii 1960 şi 1970, studiile au demonstrat eficacitatea

Disfuncţia endotelială sau leziunea endocardică poate promova activarea trombocitelor şi a cascadei de coagulare. După cum s-a discutat mai târziu, disfuncţia endocardică rezultată din creşterea presiunii hemodinamice poate cauza reglarea în jos a trombomodulinei endocardice şi creşterea ulterioară a generării de trombine, care la rândul său poate provoca activarea trombocitelor, formarea fibrinei şi reticulare şi activare a sistemului de coagulare (Figura 52-2).

De obicei, odată ce trombocitele sunt activate, o serie de sisteme protrombotice ulterioare sunt, de asemenea, activate. Trombocitele pot forma un monostrat în leziuni minore pentru a acoperi subendoteliul expus. În cazul unei leziuni mai severe, fondul de lipide activează trombocitele şi, ulterior, activează sistemul de coagulare, ceea ce duce la formarea de trombi. Receptorii plachetari joacă un rol în agregarea şi aderenţa sa. Glicoproteina Ia se

leagă direct de colagenul expus şi serveşte ca loc de legare pentru factorul von Willebrand subendotelial. Glicoproteina IIb/IIIa este receptorul pentru fibrinogen şi factorul von Willebrand, care promovează interacţiunile trombocite-trombocite şi formarea agregatelor. Colagenul, trombina şi eliberarea de adenozin difosfat de trombocite şi tromboxan A2 determină propagarea continuă a depunerilor şi agregării trombocitelor.

Agregarea trombocitară oferă o suprafaţă pentru localizarea şi interacţiunea factorilor de coagulare şi accelerează conversia protrombinei în trombină. Acest proces implică activarea sistemului de coagulare intrinsec. În plus faţă de acest sistem, calea extrinsecă este activată prin eliberarea factorului tisular din endoteliul deteriorat. Factorul X este punctul focal de convergenţă al căilor de coagulare intrinsecă şi extrinsecă. Odată activat factorul Xa transformă protrombina în trombină – care, după cum am menţionat mai devreme, accelerează şi mai mult depunerea trombocitelor – trombina scindează fibrinogenul pentru a forma fibrină, care activează factorul XII, care, la rândul său, stabilizează cheagul şi induce activarea suplimentară a trombocitelor (Figura 52-3).

Câteva mecanisme endogene care limitează formarea trombilor sunt importante în echilibrul în curs între coagulare şi anticoagulare. Antitrombina III, proteina C şi proteina S sunt importante

Oxid de azot

PGI2 (prostaciclină) Altele: EDHF, monoxid de carbon, ADPază

Vasoconstricţie

**FIGURA 52-1 Vasoreglarea de către endoteliu rezultă dintr-un echilibru delicat între vasodilataţie şi vasoconstricţie. ADPază, adenozin difosfatază; EDHF, factor hiperpolarizant derivat din endoteliu; PAF, factor de activare a trombocitelor; PGI2, prostaglandina I2; TXA2, tromboxan A2.**

Anticoagulant Glicozaminoglicani Antitrombina

Inhibitor al factorului tisular Trombomodulină

Receptor EC proteina C t-PA profibrinolitic

Locul de legare a plasminogenului

Anexa II

Prostaciclina inhibitoare plachetare

Oxid de azot

ADPase

monoxid de carbon

Antitrombotic

**FIGURA 52-2 Factori care blochează tromboza echilibrată de factorii care favorizează tromboza. ADPază, adenozin difosfatază; EC, celulă endotelială; t-PA, activator de plasminogen tisular; vWF, factor von Willebrand.inhibitori ai trombozei. Antitrombina-III funcţionează prin inhibarea trombinei şi activarea factorilor IX, X, XI şi XIII. Heparina accelerează aceste efecte inhibitoare. Proteina C este un anticoagulant puternic. Funcţionează prin neutralizarea unui inhibitor circulant al activatorului de plasminogen de tip ţesut (t-PA) şi activează plasminogenul. Plasminogenul, la rândul său, este transformat în plasmină, care degradează fibrinogenul, protrombina şi factorii VIII şi V. De asemenea, plasmina scindează fibrina în fragmente solubile de pe suprafaţa complexului de fibrină. Plasmina este ulterior inactivată de inhibitorul de plasmină A2. Astfel, mulţi factori din echilibrul delicat dintre starea protrombotică şi starea antitrombotică sunt perturbaţi în insuficienţa cardiacă.**

CAMERE

Dezvoltarea trombilor intracavitari sau murali la pacienţii cu infarct miocardic acut, anevrism ventricular stâng (LV) şi cardiomiopatie dilatativă este bine descrisă. Patogenia trombozei intracavitare a fost descrisă de Rudolph Virchow, care a definit trei factori precipitanţi: leziunea endotelială, staza sângelui şi hipercoagulabilitatea.11 Ultimii doi factori contribuie semnificativ la depunerea de fibrină şi la activarea sistemului de coagulare. Odată ce se formează un tromb, semnificaţia clinică este potenţialul său de embolie.

Leziuni endocardice

Leziunea endocardică în insuficienţa cardiacă este un factor adesea neglijat la formarea trombului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Kapur şi colegii1 au demonstrat că creşterea acută a presiunii atriale stângi a provocat o inhibare de 70% a trombomodulinei atriale, ceea ce are ca rezultat o reglare în jos a expresiei trombomodulinei endocardice, crescând în cele din urmă producţia locală de trombină. Mai mult, aceşti cercetători au descoperit că restabilirea ţintită a expresiei trombomodulinei atriale cu transfer de gene mediate de adenovirus a redus cu succes nivelurile de generare de trombină. Experimente ulterioare au arătat că reglarea în jos a trombomodulinei este cauzată de eliberarea paracrină a factorului de creştere transformator |3 din ţesutul conjunctiv cardiac, ca răspuns la întinderea mecanică. Aceste constatări sugerează că sarcina hemodinamică crescută afectează negativ endocardia

Peretele vasului

**FIGURA 52-3 Relaţia complexă dintre trombocite şi cascada de coagulare. ADP, adenozin difosfat.**

funcţia şi este un contributor potenţial important la formarea trombilor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Este nevoie de mai multe cercetări asupra acestui important factor contributiv.

Stază de sânge

Staza de sânge în zonele de akineză sau diskineză este un factor important în predispoziţia la formarea trombilor. Apare într-un ventricul difuz sau dilatat segmentar, cu sau fără insuficienţă cardiacă. Cele mai clasice trei condiţii clinice predispuse la stază sanguină sunt cardiomiopatia dilatativă, infarctul miocardic anterior şi anevrismul VS. Staza declanşează activarea sistemului de coagulare, ceea ce duce la formarea fibrinei, care reprezintă mecanismul patogenetic predominant în dezvoltarea formării trombusului intracavitar.

Hipercoagulabilitatea

Studiile au arătat că pacienţii cu insuficienţă cardiacă au niveluri mai ridicate de fibrinogen circulant, antitrombină III, fibrinopeptidă A şi D-dimer.2,3 Modulatorii neuroendocrini pot creşte, de asemenea, starea protrombotică prin creşterea nivelurilor de angiotensină şi endotelina, care, la rândul lor, cresc nivelurile de von Willebrand cu factorul von Willebrand4. aderenţa monocitelor endoteliale şi a trombocitelor, care poate duce la tromboză in situ.5'0 Cercetătorii care au examinat markerii plasmatici ai leziunii, disfuncţiei şi activării endoteliale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută şi cronică au descoperit că nivelurile factorului von Willebrand, trombomodulină solubilă (un indice al leziunii endoteliale/endoteliale solubile) activare), şi peptida natriuretică a creierului (BNP) au fost toate semnificativ mai mari din punct de vedere statistic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută şi cronică decât la martor.5,7 Deşi acesta a fost un studiu mic, rezultatele au sugerat o legătură între inflamaţie şi tromboză în insuficienţa cardiacă. Această legătură este sugerată în continuare de o serie de observaţii suplimentare. Factorul tisular, un procoagulant, poate fi crescut de factorul de necroză tumorală a şi interleukina-1, ale căror niveluri sunt crescute în insuficienţa cardiacă.8,9 Proteina C reactivă poate creşte direct nivelurile de factor tisular şi poate induce expresia altor citokine, potenţiind astfel şi mai mult un mediu protrombotic10,11 (Figura 52-4).

FORŢELE DINAMICĂ ALE CIRCULĂRII

Deşi combinaţia acestor trei componente ale triadei lui Virchow predispune la formarea de trombi, formarea de trombi intracavitari nu duce neapărat la embolizare. Forţele dinamice ale camerelor cardiace determină tendinţa spre embolizare. De exemplu, în cazul anevrismului VS, izolarea de forţele circulatorii dinamice poate fi de protecţie împotriva embolizării sistemice. Prin urmare, la stratificarea riscului, clinicienii trebuie să ia în considerare nu numai predispoziţia la formarea de trombi, ci şi riscul de embolizare ulterioară.

Tromboza arterială

Tromboza coronariană acută poate duce la infarct miocardic nefatal sau moarte subită. Acest proces este bine definit la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, pacienţii cu boală coronariană şi cei care mor de moarte subită cardiacă. Ruptura plăcii intracoronariane evidentă clinic sau silenţioasă şi tromboza ocluzivă pot apărea la pacienţii cu grade semnificative de boală aterosclerotică ocluzivă sau cu leziuni care sunt ocluzate în proporţie de mai puţin de 50%.12 Acest proces poate explica multe decese descrise ca moarte subită cardiacă. Se estimează că o treime din decesele clasificate drept „brute" sunt cauzate de ocluzia coronariană acută prin tromb. Studiile de autopsie şi studiile pacienţilor resuscitaţi în urma evenimentelor de moarte subită au dat aceste constatări patologice13,14 (Figura 52-5). Astfel, dacă definiţia complicaţiilor legate de tromboză este extinsă pentru a include decesele din tromboză intracronară, riscul real de complicaţii trombotice ale insuficienţei cardiace este mult crescut.15 Într-un studiu important privind insuficienţa cardiacă, aproape 50% dintre decesele adjudecate ca decese subite cardiace au fost reclasificate la autopsie ca clasa de moarte acută sau infarct miocardic şi infarct coronarian27% Insuficienţa cardiacă congestivă progresivă s-a dovedit de fapt cauzată de tromboza arterei coronariene.7 Majoritatea studiilor populaţionale şi a analizelor retrospective ale complicaţiilor trombotice ale insuficienţei cardiace nu ţin cont de pacienţii care suferă de moarte subită cardiacă. Ca urmare, efectul trombozei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este probabil subestimat.

Tromboză

Insuficienţă cardiacă cronică

Riscul de evenimente tromboembolice (accident vascular cerebral, tromboembolism pulmonar şi periferic) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este slab definit. Analizele care există în prezent provin din studii retrospective ale studiilor mari de tratament pentru insuficienţa cardiacă şi din studii bazate pe populaţie. Multe dintre aceste studii au inclus pacienţi cu fibrilaţie atrială şi flutter atrial şi nu au specificat tromboembolismul ca obiectiv final. Acest lucru este problematic deoarece utilizarea scalelor precise pentru a detecta accidentul vascular cerebral creşte semnificativ detectarea subtilelor neurologice.

**FIGURA 52-4 Relaţia dintre inflamaţie şi tromboză. Ang II, angiotensină II; CRP, proteină C-reactivă; eNOS, oxid nitric sintază endotelial; IL-1 şi IL-6, interleukina-1 şi interleukina-6; TF, factor tisular; TNF, factor de necroză tumorală; vWF, factorul von Willebrand.**

Freudenberger, RS şi colab. Tiraj 2007;115:2637-2641.

**FIGURA 52-6 Proporţiile de pacienţi din studiul cu moartea subită cardiacă în insuficienţă cardiacă (SCD-HeFT) care au experimentat un eveniment tromboembolic. Aceste proporţii au fost stratificate după trei niveluri ale fracţiunii de ejecţie (FE) de bază. (De la Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, et al. pentru SCD-HeFT Investigators. Risc of thromboembolism in heart failure: An analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial (SCD-HeFT). Circulation, May 2007; 1 15:2637-2641.**

evenimente.16 Se crede că insuficienţa cardiacă în absenţa fibrilaţiei atriale este asociată cu un risc crescut de evenimente tromboembolice. Această credinţă se bazează pe mai multe observaţii. În primul rând, mulţi pacienţi cu accident vascular cerebral sau evenimente tromboembolice au funcţia VS deprimată.17-19 În al doilea rând, analiza retrospectivă relevă o incidenţă anuală a tromboembolismului în intervalul de 1% până la 4,5% în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. În studiul Framingham Heart Study bazat pe populaţie20, riscul relativ de accident vascular cerebral la persoanele cu insuficienţă cardiacă a fost de 4,1 pentru bărbaţi şi 2,8 pentru femei, dar mulţi dintre aceşti indivizi au avut fibrilaţie atrială concomitentă. În studiile privind insuficienţa cardiacă, au fost raportate rate anuale ale accidentelor vasculare cerebrale între 1,3% şi 3,5%; cu toate acestea, aproape toate aceste analize au inclus pacienţi cu fibrilaţie atrială. Într-o analiză, ratele tromboembolice au fost de numai 1% pe an la o populaţie de pacienţi cu insuficienţă cardiacă de clase II şi III de la New York Heart Association (NYHA) fără fibrilaţie atrială.21

Mai mulţi cercetători au încercat să identifice potenţiali factori de risc pentru dezvoltarea accidentului vascular cerebral sau a tromboembolismului. În afară de fracţia de ejecţie, un eveniment tromboembolic anterior şi, probabil, prezenţa unui tromb pedunculat, analizele lor au aruncat puţină lumină asupra potenţialilor factori de risc şi au furnizat rezultate greu de interpretat. Într-o analiză retrospectivă a Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)22 (după ce pacienţii cu fibrilaţie atrială au fost excluşi), rata anuală a evenimentelor tromboembolice a fost de 2,4% în rândul femeilor şi de 1,8% în rândul bărbaţilor. Fracţia de ejecţie mai mică a fost asociată cu rate mai mari de evenimente la femei, dar nu şi la bărbaţi. În plus, s-a observat că femeile au o proporţie mai mare de embolie pulmonară. Într-o analiză a studiului Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)23, riscul global de accident vascular cerebral a fost de 8,1% la 5 ani, iar singurii factori de risc independenţi pentru accident vascular cerebral au fost disfuncţia VS, vârsta

înaintată şi neutilizarea aspirinei sau a anticoagulantelor. Riscul de accident vascular cerebral s-a dovedit a fi de două ori mai mare în rândul pacienţilor cu fracţii de ejecţie mai mici de 28% decât în rândul celor cu fracţii de ejecţie mai mari de 28%. Fiecare scădere cu 5% a fracţiei de ejecţie a fost asociată cu o creştere cu 18% a riscului de accident vascular cerebral. Această analiză a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) comparativ cu placebo la pacienţii după infarct miocardic nu a exclus pacienţii cu fibrilaţie atrială; cercetătorii au studiat doar evenimentele de accident vascular cerebral. Într-o analiză mai recentă a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă moderat severă şi cu o fracţie de ejecţie de 35% sau mai mică, care au participat la studiul Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) (Figura 52-6), ratele de 4 ani ale evenimentelor tromboembolice au fost de 3,5%, cu fracţiuni de ejecţie de 30%, 2% până la 3% fracţii de ejecţie. la 30% şi 4,6% cu fracţii de ejecţie mai mici de 20% (ceea ce înseamnă că ratele anuale au fost de aproximativ 0,9%, 0,9% şi, respectiv, 1,2%) (Figura 52-6).21 Pacienţii cu fibrilaţie atrială la momentul randomizării au fost excluşi din această analiză. Rata anuală a evenimentelor tromboembolice a fost de aproximativ 1%. Atât hipertensiunea arterială la momentul randomizării, cât şi fracţia de ejecţie au fost predictori independenţi ai evenimentelor tromboembolice. Nicio altă variabilă măsurată nu a fost semnificativă în ceea ce priveşte rezultatul.

În ceea ce priveşte accidentul vascular cerebral anterior, Studiul Northern Manhattan (NOMAS) a fost efectuat pentru a examina 270 de pacienţi cu prima apariţie a accidentului vascular cerebral ischemic şi 288 de martori de vârstă, sex şi rasă. Pacienţii dintr-un spital au fost evaluaţi pentru incidenţa, factorii de risc şi rezultatul clinic al accidentului vascular cerebral. Funcţia sistolică a VS a fost măsurată şi clasificată ca normală (fracţia de ejecţie > 50%), uşor redusă (41% până la 50%), moderat redusă (31% până la 40%) sau sever scăzut (<30%). S-a constatat că scăderea fracţiei de ejecţie este puternic asociată cu accidentul vascular cerebral ischemic chiar şi după ce alţi factori de risc de accident vascular cerebral au fost ajustaţi. Disfuncţia VS de orice grad a fost mai frecventă la pacienţii cu AVC (24,1%, în comparaţie cu 4,9% dintre martori; P < 0,0001). Disfuncţia VS moderată sau severă a fost, de asemenea, mai frecventă la pacienţii cu AVC (13,3%) decât la martori (2,4%; P < 0,001). Odds ratio ajustat a fost de 3,96 pentru disfuncţia VS uşoară şi de 3,88 pentru disfuncţia VS moderată sau severă (ajustată pentru alţi factori de risc de accident vascular cerebral).24 Într-un alt studiu, rata de accident vascular cerebral recurent după un prim accident vascular cerebral a fost de 9% până la 10% pe an la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, ceea ce a sugerat că la un alt studiu anterior apare riscul de recidivă25. prezenţa trombului intracardiac a fost identificată la jumătate dintre pacienţii cu evenimente neurologice, iar pacienţii cu tromb au avut o rată semnificativ mai mare de tromboembolism (5,3% pe an).26 Rezultatele tuturor acestor studii împreună sugerează o asociere de risc cu prezenţa şi gradul disfuncţiei sistolice.

Nu toate, sau chiar majoritatea, evenimentele cerebrovasculare sunt de origine tromboembolica. Medicii trebuie să ia în considerare, de asemenea, posibilitatea ca sursele vasculare sau fluctuaţiile hemodinamice, cum ar fi debitul cardiac scăzut, hipotensiunea arterială episodică sau aritmiile silenţioase (inclusiv fibrilaţia atrială episodică

asimptomatică) şi reducerea rezultată a perfuziei cerebrale poate fi un factor contributiv sau cauzal. Prezenţa hipertensiunii arteriale şi a diabetului zaharat creşte semnificativ riscul de boli vasculare şi evenimente cerebrovasculare ulterioare. Într-un studiu imagistic al pacienţilor hipertensivi27, prezenţa combinată a acestor factori de risc a fost cel mai puternic determinant independent al prezenţei infarctelor cerebrale silenţioase (în special pentru infarctele cerebrale silenţioase multiple). Aceşti autori au constatat că prevalenţa infarctelor cerebrale silenţioase şi a multiplelor infarcte cerebrale silenţioase a crescut de trei ori la pacienţii hipertensivi cu diabet zaharat, independent de vârstă şi tensiunea arterială ambulatorie. Dovezile pentru sursele vasculare ale infarctului cerebral silenţios sunt abundente. Busing şi asociaţii28 au evaluat prospectiv pacienţii înainte şi după cateterismul cardiac de diagnostic şi intervenţie cu studii imagistice prin rezonanţă magnetică. Aceşti cercetători au descoperit că 15% dintre pacienţi au avut noi infarcte cerebrale tăcute, fără asociere între fracţia de ejecţie şi riscul de infarct cerebral; această rată a fost mult mai mare decât cea observată pentru accidentul vascular cerebral simptomatic după cateterismul cardiac, care este raportat ca 0,11%. În mod similar, pacienţii care au suferit bypass coronarian au o incidenţă ridicată a infarctelor cerebrale silenţioase29, iar pacienţii cu boală vasculară manifestă s-au dovedit a avea o incidenţă de 17% a accidentului vascular cerebral asimptomatic.30

În plus faţă de cauzele mecaniciste ale incidentelor cerebrovasculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, mulţi dintre aceşti pacienţi, în special cu insuficienţă cardiacă mai avansată, au debit cardiac scăzut şi flux sanguin cerebral redus. Se presupune că mecanismele de contrareglare cu activare neurohormonală crescută şi modificări în distribuţia debitului cardiac asigură perfuzia organelor vitale. Cu toate acestea, examinarea clinică a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă evidenţiază frecvent simptome neurologice cu ameţeli şi probleme de memorie, care sugerează o perfuzie cerebrală alterată. Într-un studiu pe 12 pacienţi cu insuficienţă cardiacă din clasele funcţionale III şi IV NYHA, fluxul sanguin cerebral (CBF) a fost semnificativ redus, în comparaţie cu 12 subiecţi de control sănătoşi: CBF mediu al pacienţilor a fost de 36 ± 1 mL/min la 100 g, corespunzând unei reduceri de 31% în comparaţie cu CBF al grupului martor (mL2/g; P10; < .05). Interesant a fost faptul că CBF a crescut de la 35 ± 3 mL/min la 100 g înainte de transplantul de inimă la 50 ± 3 mL/min la 100 g în prima lună postoperatorie (P < 0,05).31 Într-un alt studiu pe 52 de pacienţi cu cardiomiopatie neischemică avansată, CBF a fost cu 19% mai mic decât la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă <0,1. CBF a devenit normalizat la patru pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă care au suferit transplant cardiac. Într-o analiză de regresie liniară univariată, CBF global a fost asociat în mod semnificativ cu severitatea clasei funcţionale NYHA, durata bolii, fibrilaţia atrială, nivelul seric de BNP, raportul dintre viteza mitrală timpurie şi viteza inelară diastolică timpurie şi presiunea sistolica a arterei pulmonare. CBF global nu a fost asociat cu fracţia de ejecţie, consumul maxim de oxigen sau pragul anaerob. Într-o analiză de regresie liniară multivariată treptat, nivelul BNP seric (P = 0,047) şi clasa funcţională NYHA (P = 0,003) au fost semnificativ legate de CBF global (CBF global = 48,373 - [0,05 x nivelul BNP seric] - [3,283 x NYHA = clasa funcţională NYHA reduce].2F401). iar boala vasculară poate fi de fapt aditivă şi mai departe

**FIGURA 52-7 A, Fluxul sanguin cerebral (CBF) la 12 pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă (dreapta) şi un grup de control de 12 ani (stânga). *P < .05 în comparaţie cu martor. B, CBF la 5 pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă înainte (stânga) şi la 1 lună după transplantul cardiac (dreapta). *P < .05 în comparaţie cu starea pretransplant. (De la Choi BR, Kim JS, Yang YJ şi colab. Factori asociaţi cu scăderea fluxului sanguin cerebral în insuficienţa cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatate idiopatice. AmJ Cardiol 2006;97:1365-1369.)**

potenţa riscul de evenimente cerebrovasculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (Figura 52-7).

Tromboza intracardiacă după infarctul miocardic

S-a estimat anterior că trombul VS se dezvoltă la aproximativ 30% dintre pacienţii cu infarct miocardic anterior şi a fost asociat cu un risc mediu de embolizare ulterioară.33 În epoca plasării primare a stentului, incidenţa poate fi semnificativ mai mică. O analiză retrospectivă a 2911 pacienţi care au fost supuşi plasării cu succes a stentului primar a arătat că 73 de pacienţi (2,5%) au avut trombi intracardiaci la 3 până la 5 zile după prezentare. Prezenţa trombului VS a fost puternic asociată cu infarctul miocardic anterior, fracţia de ejecţie mai mică de 40% şi antecedentele de hipertensiune arterială; dimensiunea infarctului miocardic şi localizarea anterioară au fost cei mai puternici predictori.34 Într-o evaluare mai recentă a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă (predominant după infarctul miocardic), imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă cu amplificare întârziată a fost utilizată pentru a detecta trombii VS. Această metodă sensibilă a evidenţiat o prevalenţă de 7% a trombului ventricular. Prezenţa trombului a fost asociată cu o fracţie de ejecţie mai mică şi un indice unic de cicatrizare miocardică.35 Astfel, prevalenţa actuală a trombului VS în infarctul miocardic anterior este mai mică decât cea raportată anterior, posibil din cauza modificărilor în managementul infarctului miocardic anterior. Conservarea funcţiei VS este probabil un mecanism important, la fel ca şi utilizarea diverşilor agenţi antitrombotici şi antiplachetari.

Riscul de embolizare a unui tromb intracardiac după detectarea acestuia este, de asemenea, necunoscut. Se crede că riscul ar scădea în timp după infarctul miocardic din cauza organizării trombului. Cu toate acestea, riscul real de embolizare şi factorii săi de risc sunt necunoscute.

În conformitate cu ghidurile Asociaţiei Americane de Inimă/Asociaţiei Americane pentru AVC, se recomandă următoarele acţiuni36:

Pentru pacienţii cu un accident vascular cerebral ischemic sau un atac ischemic tranzitoriu (AIT) cauzat de un infarct miocardic acut la care trombul mural VS este identificat prin ecocardiografie sau altă formă de imagistică cardiacă, anticoagularea orală este rezonabilă;

scopul este realizarea unui raport internaţional normalizat (INR) de 2,0 la 3,0 timp de cel puţin 3 luni şi până la 1 an (clasa IIa, nivel de evidenţă B).

Aspirina trebuie utilizată concomitent pentru boala coronariană ischemică în timpul terapiei anticoagulante orale în doze de până la 162 mg/zi (clasa IIa, nivel de evidenţă A).

La pacienţii care au avut un infarct miocardic cu supradenivelare a undei ST (STEMI) cu tromb VS observat într-un studiu imagistic, warfarina trebuie prescrisă pentru cel puţin 3 luni (nivel de evidenţă B) şi pe termen nelimitat la pacienţii care nu au risc crescut de sângerare (nivel de evidenţă C).37

Tromboza în anevrismele ventriculare stângi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă

Anevrismul ventriculului este o exansie circumscrisă, cu pereţi subţiri, necontractilă a ventriculului38 şi este observată cel mai frecvent după un infarct miocardic transmural anterior (vezi capitolele 15 şi 23). contractarea, ventriculul stâng dilatat promovează staza sângelui şi duce la un risc crescut de formare a trombului.41

Demonstrarea trombului în anevrism este importantă din punct de vedere clinic, deoarece astfel de trombi pot duce la complicaţii embolice. Rezultatele studiilor diferă foarte mult, dar atât studiile post-mortem, cât şi cele chirurgicale au demonstrat că aproximativ 50% dintre anevrisme conţin un tromb.42

În prezent, ecocardiografia, fie transtoracică, fie transesofagiană, este standardul de diagnostic pentru caracterizarea anevrismului şi determinarea prezenţei trombului VS. Ecocardiografia oferă informaţii despre anatomia, dimensiunea şi localizarea anevrismului; informaţii despre boala valvulară asociată; şi o estimare a funcţiei ventriculare, împreună cu caracteristicile fluxului sanguin în interiorul camerei. Imagistica prin rezonanţă magnetică a fost raportată a fi foarte precisă în determinarea mărimii şi locaţiei anevrismului.43 Deşi nu are portabilitatea ecocardiografiei, avantajele suplimentare includ capacitatea de a distinge între pericard, tromb şi miocard.

Incidenţa evenimentelor embolice la pacienţii cu anevrism VS se poate apropia de 50%.44 Niciun rezultat al studiilor clinice randomizate nu a susţinut utilizarea anticoagulării de rutină la aceşti pacienţi, dar o analiză combinată a rezultatelor studiului raportat a evidenţiat un beneficiu substanţial la pacienţii care au primit anticoagulare.45 Recomandarea obişnuită pentru durata terapiei este de 3 până la 6 luni pentru stabilirea diagnosticului de suprafaţă. tromb. Un anevrism cronic care conţine un tromb „organizat” prezintă probabil un risc mai mic de embolizare, iar efectul clinic al anticoagulării este neclar. Pe de altă parte, un tromb mobil sau proeminent, indiferent de vârstă, prezintă probabil un risc mare de embolizare, de aceea se recomandă anticoagularea.

Fibrilaţia atrială şi trombul atrial stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă

Fibrilaţia atrială şi insuficienţa cardiacă cronică sunt două probleme cardiovasculare majore care cresc în prevalenţă. Deşi lipsesc date precise, prevalenţa atât a fibrilaţiei atriale, cât şi a insuficienţei cardiace congestive este estimată a fi mai mare de 1% în populaţia generală şi creşte brusc odată cu vârsta46. Fibrilaţia atrială şi insuficienţa cardiacă coexistă adesea şi se pot predispune una la cealaltă (vezi capitolul 53). 15% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată (clasele II până la III NYHA) până la mai mult de 40% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată49 (Figura 52-8). Disfuncţia VS sau insuficienţa cardiacă clinică este un factor de risc aditiv major în dezvoltarea accidentului vascular cerebral tromboembolic la pacienţii cu fibrilaţie atrială. În plus, majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi fibrilaţie atrială au şi alţi factori de risc cunoscuţi pentru accident vascular cerebral (hipertensiune arterială, ischemie cerebrală anterioară - fie accident vascular cerebral, fie AIT - şi diabet zaharat). Prezenţa oricărei insuficienţe cardiace cu sau fără factori de risc suplimentari de AVC creşte semnificativ riscul de AVC48 (Tabelele 52-1 şi 52-2). Au fost dezvoltate mai multe metode de scor pentru a prezice riscul de tromboembolism în fibrilaţia atrială, inclusiv CHADS2 (măsurarea insuficienţei cardiace congestive, a hipertensiunii, a vârstei, a diabetului zaharat şi a accidentului vascular cerebral sau a atacului ischemic tranzitoriu), toate care consideră insuficienţa cardiacă ca un factor de risc semnificativ pentru tromboembolism.

Pe lângă staza în atriile şi ventriculii acestor pacienţi, aşa cum s-a menţionat anterior, s-a demonstrat că apar anomalii hemostatice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În mod similar, fibrilaţia atrială duce şi la o stare de hipercoagulare; aceasta poate contribui în continuare la anomaliile hemodinamice şi hemostatice conferite de insuficienţa cardiacă.

Un substudiu al Candesartanului în evaluarea insuficienţei cardiace a reducerii mortalităţii şi morbidităţii (CHARM) a arătat că fibrilaţia atrială este asociată cu un rezultat mai rău la pacienţii stabili cu insuficienţă cardiacă, indiferent dacă insuficienţa cardiacă este asociată cu funcţia VS deprimată sau relativ conservată; totuşi, cei cu funcţie VS păstrată au avut o supravieţuire mai bună decât cei cu funcţie VS afectată.51

Date derivate din analiza colaborativă a cinci grupuri de control netratate în studiile de prevenire primară. Ca grup, pacienţii cu fibrilaţie atrială nonvalvulară au un risc de tromboembolism de aproximativ şase ori mai mare decât cel al pacienţilor în ritm sinusal. Riscul relativ se referă la comparaţia dintre pacienţii cu fibrilaţie atrială şi pacienţii fără aceşti factori de risc. (Din Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrilation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea ghidurilor de management al pacienţilor): în colaborare cu Asociaţia Europeană pentru Ritmul Inimii şi Societatea pentru Ritmul Inimii 2006;114(7):e257-e354.) ©American Heart Association. Retipărit cu permisiunea.

O tendinţă similară a fost observată la pacienţii la care o deteriorare a necesitat spitalizare. Într-o serie de 478 de pacienţi internaţi cu fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă, cei cu funcţie VS păstrată au avut un prognostic la fel de prost, la fel ca şi cei cu funcţie VS deprimată.52

Anticoagularea cu warfarină este extrem de eficientă în prevenirea AVC la pacienţii cu fibrilaţie atrială (reducerea riscului, 68%)53 şi este recomandată pentru prevenirea primară şi secundară a AVC la aceşti pacienţi. INR ţintă ar trebui să fie de 2 până la 3,50 De remarcat este faptul că riscurile majore de sângerare ale anticoagulării sunt, de asemenea, prezente sau crescute la pacienţii la care insuficienţa cardiacă însoţeşte fibrilaţia atrială.54 Cu toate acestea, considerentele risc-beneficiu favorizează puternic anticoagularea.

Tromboza venoasă profundă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă

Pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă par să aibă un risc crescut de a dezvolta tromboză venoasă profundă (TVP) în comparaţie cu pacienţii care nu au insuficienţă cardiacă. Acest lucru se datorează probabil că staza sângelui creşte riscul de formare a TVP. Pacienţii cu fracţii de ejecţie mai mici au un risc mai mare de TVP, iar riscul pare să fie cel mai mare la pacienţii care au insuficienţă cardiacă pe partea dreaptă, în special cu edem excesiv al extremităţilor inferioare.55 Insuficienţa cardiacă este asociată în sine cu o stare de hipercoagulare, crescând astfel şansa de formare a trombului intravascular.41-56 În plus faţă de insuficienţa cardiacă în sine, factorii de risc tradiţionali includ imobilizare pulmonară şi formarea TVP. Simptomele şi semnele insuficienţei cardiace concomitente pot eclipsa TVP şi pot împiedica detectarea acesteia. Prin urmare, un grad ridicat de suspiciune clinică pentru TVP este justificat pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Frecvenţa raportată a TVP la pacienţii cu insuficienţă cardiacă variază foarte mult, de la 10% la 59%.17,57 Riscul de TVP la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este considerat a fi similar cu cel la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale cu risc moderat şi la pacienţii cu alte afecţiuni medicale cum ar fi malignitate, accident vascular cerebral, infecţie acută, insuficienţă respiratorie acută, boli intestinale acute, boli inflamatorii şi boli inflamatorii intestinale58. la National Hospital Discharge Survey, 0,73% dintre pacientii spitalizati cu insuficienta cardiaca au primit, de asemenea, un diagnostic de embolie pulmonara, iar 1,03% au primit un diagnostic de TVP. La pacienţii care au avut insuficienţă cardiacă, în comparaţie cu pacienţii care nu au avut insuficienţă cardiacă, riscul relativ de embolie pulmonară a fost de 2,15; riscul relativ pentru TVP a fost de 1,21. Dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă, pacienţii cu vârsta sub 40 de ani au avut cel mai mare risc relativ de embolie pulmonară (11,72), iar riscul lor relativ de TVP a fost de 5,46,59.

Prin urmare, tromboprofilaxia în timpul imobilizării sau internării în spital la astfel de pacienţi poate fi recomandabilă60, dar profilaxia TVP este semnificativ subutilizată la populaţia de pacienţi cu insuficienţă cardiacă. Într-un studiu, profilaxia a fost prescrisă doar pentru 46% dintre pacienţii medicali care prezentau factori de risc pentru TVP.58

Regimul pentru profilaxia TVP include heparină nefracţionată (5000 UI de trei ori pe zi) sau heparină cu greutate moleculară mică (HBPM). Un studiu privind profilaxia TVP a demonstrat că enoxaparina (40 mg o dată pe zi), atunci când este administrată în timpul repausului prelungit la pat, a fost cel puţin la fel de eficientă şi sigură ca tratamentul cu heparină nefracţionată (5000 UI de trei ori pe zi) în prevenirea TVP. În acest studiu, enoxaparina a produs beneficii mai mari la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decât la pacienţii cu boală respiratorie severă.61

Tratamentul TVP la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este similar cu tratamentul altor boli medicale. Tratamentul pentru TVP proximală este clar indicat. În ghidurile de la Conferinţa a şaptea Colegiului American al Medicilor în Piept (ACCP) privind terapia antitrombotică şi trombolitică, au fost recomandate următoarele strategii pentru tratamentul DVT62:

1. Pentru pacienţii cu TVP confirmată obiectiv, tratament de scurtă durată cu HBPM subcutanat sau, alternativ, heparină nefracţionată intravenoasă (ambele de gradul 1A).

**760 2. Pentru pacienţii cu suspiciune clinică ridicată de TVP, se aşteaptă tratamentul cu anticoagulante în timp ce rezultatul testelor diagnostice (gradul 1C+).**

În TVP acută, tratament iniţial cu HBPM sau heparină nefracţionată timp de cel puţin 5 zile (gradul 1C), iniţierea antagonistului vitaminei K împreună cu HBPM sau nefracţionat-

CH 52 a consumat heparină în prima zi de tratament şi întreruperea tratamentului cu heparină atunci când INR este stabil şi mai mare de 2,0 (gradul 1A).

Pentru durata şi intensitatea tratamentului pentru TVP acută a piciorului, recomandările includ următoarele:

Pentru pacienţii cu un prim episod de TVP secundar unui factor de risc tranzitoriu (reversibil), se recomandă tratamentul de lungă durată cu un antagonist al vitaminei K timp de 3 luni faţă de tratamentul pe perioade mai scurte (gradul 1A).

Pentru pacienţii cu un prim episod de TVP idiopatică, tratament cu un antagonist al vitaminei K timp de cel puţin 6 până la 12 luni (gradul 1A). Doza de antagonist al vitaminei K trebuie ajustată pentru a menţine un INR ţintă de 2,5 (interval INR, 2,0 până la 3,0) pentru toate duratele de tratament (gradul 1A).

Pentru prevenirea sindromului posttrombotic, folosirea unui ciorap elastic de compresie (gradul 1A).

TERAPIA PREVENTIVA

Utilizarea aspirinei pentru prevenirea tromboembolismului în insuficienţa cardiacă

În mai multe analize, cercetătorii au examinat dacă aspirina scade rata evenimentelor tromboembolice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În studiul de supravieţuire şi mărire ventriculară (SAVE), s-a observat că pacienţii care luau aspirină au un risc scăzut cu 56% de

accident vascular cerebral după un infarct miocardic. În studiul SOLVD, aspirina a scăzut şi riscul de evenimente tromboembolice, dar această asociere a fost observată doar la femei, pentru care reducerea riscului relativ a fost de 53%. Primul studiu de cooperare Vasodilatator-Insuficienţă cardiacă (V-HeFT) al Administraţiei Veteranilor a arătat o tendinţă spre o reducere a evenimentelor tromboembolice, dar al doilea V-HEFT nu a arătat un beneficiu cu aspirina. Rezultatele studiului mai recent cu Warfarină/Aspirina în insuficienţa cardiacă (WASH) şi ale studiului Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) au ridicat îngrijorări cu privire la siguranţa utilizării aspirinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: ambele au demonstrat un risc crescut de spitalizare pentru insuficienţă cardiacă şi nu a fost observat niciun beneficiu legat de mortalitate. În WASH, a existat o tendinţă către o rată mai mare a mortalităţii în rândul pacienţilor care au luat aspirină decât printre cei care au luat warfarină şi cei care au luat placebo. În mod similar, atunci când au analizat condiţiile de tratament şi prevenire cu SOLVD, Al-Khadra şi colegii63 au descoperit că pacienţii care au luat agenţi antiplachetari au păstrat, dar au redus beneficiile de la enalapril.

Există motive mecanice şi date care susţin această constatare. Supreglarea sintezei de prostaglandine poate fi un mecanism compensator important care contracarează diferiţii mediatori ai vasoconstricţiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Prin interferarea cu producţia de prostaglandine, aspirina şi alţi inhibitori de ciclooxigenază pot exercita efecte dăunătoare. De asemenea, pe lângă faptul că provoacă activarea şi agregarea tromboxanului, tromboxanul A2 provoacă direct vasoconstricţie şi se crede că mediază, cel puţin parţial, efectul vasoconstrictiv al angiotensinei II.64 În acest caz, inhibarea selectivă a producţiei de tromboxan poate fi benefică. Hall şi asociaţii65 au efectuat o analiză hemodinamică a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă în care au demonstrat că enalaprilul, atunci când este administrat cu aspirină sau a doua zi, atenuează efectele hemodinamice vasodilatatoare. Aceste studii şi altele au ridicat îngrijorări cu privire la potenţiala interacţiune dintre inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi aspirină (Figura 52-9). Aspirina poate atenua efectele protectoare ale inhibitorilor ECA prin inhibarea prostaglandinelor şi prin urmare sporind vasoconstricţia. Având în vedere aceste date, este incert dacă aspirina oferă un beneficiu la această populaţie de pacienţi (Figura 52-10).

Utilizarea warfarinei pentru prevenirea tromboembolismului

Până în anii 2000, nu au existat studii randomizate controlate care să ajute să ghideze medicii în utilizarea warfarinei pentru prevenirea tromboembolismului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Din păcate, studiile controlate care există sunt caracterizate de recrutare slabă şi nu au fost suficient de puternice pentru a aduce concluzii definitive. În analizele retrospective ale studiilor mari de insuficienţă cardiacă, cum ar fi SAVE, SOLVD şi V-HeFT, s-au găsit rezultate contradictorii. În SOLVD şi SAVE, a existat o sugestie că warfarina este benefică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În SOLVD, tratamentul anticoagulant cu warfarină a fost asociat cu scăderi semnificative statistic ale deceselor sau spitalizării pentru insuficienţă cardiacă, dar beneficiul nu a fost derivat din scăderea riscului de evenimente tromboembolice. Warfarina a conferit o reducere globală a riscului relativ de

24% pentru mortalitatea de orice cauză. Studiul SAVE a demonstrat o reducere cu 81% a riscului de accident vascular cerebral la pacienţii trataţi cu anticoagulante.

Alte analize ale studiilor mari asupra insuficienţei cardiace au sugerat că warfarina nu reduce ratele evenimentelor tromboembolice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În analiza datelor din studiul V-HeFT66, nu a fost găsită nicio diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte evenimentele tromboembolice atunci când pacienţii trataţi cu anticoagulante au fost comparaţi cu cei care nu au fost trataţi astfel. În analiza datelor SCD-HeFT, utilizarea warfarinei nu a fost asociată cu risc redus de evenimente tromboembolice21 (vezi Figura 52-7). Din păcate, aceste constatări au o valoare limitată deoarece utilizarea anticoagulantelor nu a fost randomizată sau controlată, datele au fost colectate retrospectiv, iar obiectivele nu au fost predefinite sau standardizate.

Mai recent, au fost efectuate trei studii randomizate controlate pentru a determina terapia preventivă optimă pentru evenimentele tromboembolice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolice (Tabelul 52-3). WASH a fost un mic studiu pilot conceput pentru a evalua fezabilitatea efectuării unui studiu de rezultat mai amplu pentru a stabili dacă terapia medicală fie cu aspirină, fie cu warfarină ar putea afecta rezultatele la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. A fost un studiu deschis, randomizat, controlat cu placebo, în care subiecţii au primit warfarină (ţintă INR, 2,5), aspirină (300 mg) sau placebo. Pacienţii cu indicaţie absolută sau contraindicaţie pentru aspirină sau warfarină au fost excluşi. Obiectivul primar combinat a fost mortalitatea de orice cauză, infarctul miocardic nonfatal şi accidentul vascular cerebral nefatal; nu a fost găsită nicio diferenţă în ceea ce priveşte acest criteriu final între subiecţi (26% dintre cei care au luat placebo, 32% dintre cei care au luat aspirină şi 26% dintre cei care au luat warfarină). Cu toate acestea, pacienţii care au luat warfarină au avut mai puţine spitalizări pentru insuficienţă cardiacă congestivă (libertate de spitalizare: 48% dintre cei care au primit placebo şi 47% dintre cei care au luat aspirină, în comparaţie cu 64% dintre cei care au luat warfarină). Important este că acesta a fost un mic studiu pilot şi, prin urmare, nu avea putere să facă declaraţii concludente.

Studiul WATCH a fost un studiu randomizat, orb, necontrolat cu placebo, în care 1587 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi fracţii de ejecţie mai mici de 30% au fost repartizaţi aleatoriu să primească warfarină (INR ţintă, 2,5), aspirină sau

CH 52

**FIGURA 52-9 Valori hemodinamice la 4 ore după administrarea de placebo, enalapril şi aspirină, conform regimurilor respective.*P < .05. (Din Sala D,**

Zeitler H, Rudolph W. Contracararea efectelor vasodilatatoare ale enalaprilului de către aspirină în insuficienţa cardiacă severă. J Am Coll Cardiol 1992;20:1549-1555.)

**Managementul trombozei în insuficienţa cardiacă**

Kininogen Angiotensinogen I

**FIGURA 52-10 Relația sistemului renină-angiotensină cu tonusul vaselor arteriale și efectele inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și inhibitorilor de prostaglandine asupra acestui sistem. ASP, aspirină; COX, ciclooxigenază; PGE2, prostaglandina E2; PGI2, prostaglandina I2; PLA2, fosfolipaza A2; TXA2, tromboxan A2.**

Renin

**TABEL 52—3 I Studii pentru a determina terapia preventivă optimă pentru evenimentele tromboembolice**

AAS, acid acetilsalicilic (aspirina); INR, raport internațional normalizat.

clopidogrel. Din nefericire, WATCH a fost reziliat devreme din cauza recrutării slabe şi, prin urmare, nu avea puterea de a aduce concluzii definitive. Cu toate acestea, a existat o tendinţă puternică de favorizare a warfarinei faţă de aspirina în incidenţa accidentului vascular cerebral nefatal (0,7% vs. 2,1%) şi a existat o spitalizare semnificativ mai mică în rândul pacienţilor care au luat warfarină (16,1%, în comparaţie cu 22,2% dintre cei care au luat aspirină şi 18,3% dintre cei care au luat clopidogrel). Totuşi, acest lucru a fost compensat de o rată semnificativ mai mare de sângerare la pacienţii care au luat warfarină (5,5%, în comparaţie cu 3,6% dintre cei care au luat aspirină şi 2,5% dintre cei care au luat clopidogrel).68

Au fost raportate concluziile unui al treilea studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo, Studiul antitrombotic pe termen lung al insuficienţei cardiace (HELAS). Pacienţii cu boală cardiacă ischemică cunoscută au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi aspirină (325 mg pe zi) sau warfarină (INR ţintă 2-3). Pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi warfarină sau placebo. Pacienţii cu ischemie reversibilă, fibrilaţie atrială, boală mitrală, cardiomiopatie hipertrofică, trombi VS cunoscuţi, contraindicaţie la aspirină sau warfarină şi hipertensiune arterială necontrolată au fost excluşi. Subiecţii care au dezvoltat fibrilaţie atrială au fost retraşi din studiu. Obiectivele primare au fost accidentul vascular cerebral nefatal, embolia periferică sau pulmonară, infarctul miocardic, rehospitalizarea, exacerbarea insuficienţei cardiace sau decesul din orice cauză. În general, rata evenimentelor a fost foarte scăzută; incidenţa evenimentelor tromboembolice a fost de 2,2 la 100 pacient-ani. Nu a fost observată nicio diferenţă între aspirină şi warfarină la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică, în timp ce în rândul pacienţilor cu cardiomiopatie nonischemică, a existat o tendinţă către un beneficiu al warfarinei (8,9 evenimente la 100 pacient-ani, în comparaţie cu 14,8 evenimente la 100 pacient-ani în rândul primitorilor placebo). Din păcate, acest studiu a fost caracterizat şi de probleme de înscriere, ceea ce a lăsat din nou datele sub putere pentru a distinge diferenţele de rezultat între condiţiile de tratament.

Atunci când clinicienii iau în considerare opţiunea anticoagulării, este prudent să se evalueze potenţialele riscuri de sângerare. Studiile anterioare privind riscurile de hemoragie majoră la pacienţii cărora li se administrează warfarină pe termen lung au evidenţiat intervale de două până la trei evenimente la 100 pacient-ani. În studiul Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF), riscul de sângerare majoră a fost de 2,3% la 100 pacient-ani.70 Un studiu mai recent a fost conceput pentru a evalua ratele tromboembolismului şi sângerării într-o cohortă de pacienţi ambulatori cu fibrilaţie atrială.

Dintre cei 425 de pacienţi, 40% au avut insuficienţă cardiacă concomitentă, iar rata globală a evenimentelor hemoragice majore a fost de 2,6% pe 2 ani.71 Într-un alt studiu efectuat pe pacienţi cu vârsta peste 65 de ani cu fibrilaţie atrială care tocmai iniţiiseră tratamentul cu warfarină, rata totală a hemoragiilor majore a fost cu 7,2% pe an şi mai mare în rândul pacienţilor cu vârsta de 100 de ani şi mai mare decât în rândul pacienţilor cu 1 an. (13,08%, în comparaţie cu 4,75% pentru pacienţii sub 80 de ani). Această rată, mai mare decât cea raportată anterior, este probabil o reflectare a unei cohorte mai în vârstă şi a faptului că au fost incluşi numai pacienţii care iniţiază tratamentul cu warfarină. Având în vedere îmbătrânirea populaţiei şi numărul tot mai mare de pacienţi vârstnici cu insuficienţă cardiacă, acest studiu subliniază importanţa luării în considerare a riscurilor potenţiale ale anticoagulării.72

VIITORUL

Există un mare interes în dezvoltarea agenţilor mai noi care să inhibe cascada de coagulare şi activarea trombocitelor. Motivaţia pentru această dezvoltare este legată de îmbunătăţirea eficacităţii, siguranţei şi uşurinţei de utilizare a agenţilor actuali. În plus, populaţiile mari de pacienţi ar beneficia de medicamente mai bune. Agenţii antitrombotici utilizaţi în prezent au un indice de siguranţă scăzut. Printre pacienţii care iau medicamente anticoagulante pe termen lung, incidenţa anuală a unei complicaţii hemoragice severe este de 1% până la 2%. În plus, agenţii antitrombotici disponibili în prezent sunt uneori dificil de utilizat din cauza modului lor de administrare (injecţii intravenoase continue sau subcutanate multiple) şi a necesităţii controlului repetat al ajustărilor de intensitate şi doze. Anticoagulantele mai vechi, cum ar fi heparinele şi cumarinele, sunt inhibitori nespecifici ai căii de coagulare. Inhibitorii specifici au fost investigaţi, iar interesul continuă pentru dezvoltarea de noi medicamente nespecifice. În mod similar, sunt dezvoltaţi noi inhibitori ai funcţiei trombocitelor pentru bolile cardiovasculare (Tabelul 52-4, Figura 52-11). Cercetătorii investighează care dintre aceste categorii largi de medicamente - antiplachetare sau inhibitori ai cascadei de coagulare - vor fi optime pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic, accidentului vascular cerebral şi tromboembolismului, în raport cu riscul de sângerare. Studiul în curs de desfăşurare Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction (WAR-CEF) este un studiu dublu-orb, multicentric, al pacienţilor cu fracţiune de ejecţie mai mică de 35% şi insuficienţă cardiacă din clasele I până la IV NYHA, în care cercetătorii investighează ratele mortalităţii de toate cauzele, accident vascular cerebral şi pacienţi cu hemoragie intracraniană sau cu aspirina77; rezultatele ar trebui să ofere o bază pentru întrebarea dacă anticoagulantele sunt superioare agenţilor antiplachetari. Odată ce acest studiu este finalizat, întrebările de nivel secundar referitoare la agenţii antitrombotici şi antiplachetari mai noi în comparaţie cu agenţii mai vechi pot fi studiate. Până acum, agenţii mai noi nu s-au dovedit a fi mai siguri, deoarece conferă riscuri similare de sângerare, dar pot fi mai eficienţi şi mai uşor de utilizat decât tratamentele disponibile în prezent.

**TABELUL 52—4 I Ţintele pentru noi anticoagulante**

**Inhibitori ai iniţierii coagulării**

Inhibitor al căii factorului tisular (TFPI) (recombinant) Peptidă anticoagulantă nematodă (NAPc2)

Factorul activ blocat pe site-ul Vila (FVIIaj)

**Inhibitori ai propagării coagulării**

Inhibitori ai factorului IXa

Inhibitori direcţi ai factorului Xa

Razaxaban

BAY-597939

YM-150

DU-176b

Inhibitori indirecti ai factorului Xa

Fondaparinux

Idraparinux

Heparine disponibile pe cale orală Inhibitori ai factorilor VIIIa şi Va

Proteina C

Proteina C activată

Trombomodulină solubilă

**Inhibitori de trombina**

Hirudin

Bivalirudin

Argatroban

Ximelagatran

Dabigatran

Heparine disponibile pe cale orală

Factor tisular +
factor VII(a)

Factorul IXa
(+ factor VIIIa)
A

FIGURA 52-11 Reprezentare schematică a funcţiei sistemului de coagulare şi a efectului specific al noilor agenţi antitrombotici. Coagularea începe atunci când factorul tisular este expus la sânge şi se leagă de factorul VIIa. Complexul factor tisular-factor VIIa activează apoi factorul X, ceea ce duce la conversia protrombinei în trombină şi la formarea ulterioară a fibrinei. O buclă de amplificare esenţială constă din activarea factorului IX mediată de complexul factor tisular-factor VIIa, care duce la activarea suplimentară a factorului Xa (săgeţi întrerupte). O a doua buclă de amplificare este formată prin activarea factorului XI de către trombină (săgeţi întrerupte), ceea ce are ca rezultat o mai mare activare a factorului IXa şi, ulterior, mai multă generare de factor Xa. (De la Levi M. New antithrombotics in the treatment of thromboembolic disease. Eur J Intern Med 2005;16:230-237.)

REFERINȚE


Kapur, NK, Deming, CB, Kapur, S., şi colab. (2007). Modularea hemodinamică a tromborezistenţei endocardice. Circulation, 115, 67-75.

Jafri, SM, Ozawa, T., Mammen, E., et al. (1993). Funcţia trombocitelor, trombinei şi activitatea fibrinolitică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Eur Heart J, 14, 205-212.

Yamamoto, K., Ikeda, U., Furuhashi, K., et al. (1995). Sistemul de coagulare este activat în cardiomiopatia idiopatică. J Am Coll Cardiol, 25, 1634-1640.

Sbarouni, E., Bradshaw, A., Andreotti, F., et al. (1994). Relaţia dintre anomaliile hemostatice şi activitatea neuroendocrină în insuficienţa cardiacă. Am Heart J, 127, 607-612.

Chong, AY, Freestone, B., Patel, J., et al. (2006). Activarea endotelială, disfuncţia şi deteriorarea în insuficienţa cardiacă congestivă şi relaţia cu peptida natriuretică cerebrală şi rezultatele. Am J Cardiol, 97, 671-675.

Fischer, D., Rossa, S., Landmesser, U., et al. (2005). Disfuncţia endotelială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică este asociată independent cu incidenţa crescută a spitalizării, transplantului cardiac sau decesului. Eur Heart J, 26, 65-69.

Uretsky, BF, Thygesen, K., Armstrong, PW, şi colab. (2000). Constatări coronariene acute la autopsie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu moarte subită: rezultate din studiul de evaluare a tratamentului cu lisinopril şi supravieţuire (ATLAS). Circulation, 102, 611-616.

Parry, GC, & Mackman, N. (1995). Reglarea transcripţională a expresiei factorului tisular în celulele endoteliale umane. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 15, 612-621.

Mechtcheriakova, D., Wlachos, A., Holzmuller, H., et al. (1999). Expresia factorului de țesut indusă de factorul de creștere a celulelor endoteliale vasculare în celulele endoteliale este mediată de EGR-1. Blood, 93, 3811-3823.

Pasceri, V., Willerson, JT, & Yeh, ET (2000). Efectul proinflamator direct al proteinei C-reactive asupra celulelor endoteliale umane. Circulation, 102, 2165-1268.

Ballou, SP şi Lozanski, G. (1992). Inducerea eliberării de citokine inflamatorii din monocite umane cultivate de către proteina C reactivă. Cytokine, 4, 361-368.

Ambrose, JA, Winters, SL, Arora, RR, et al. (1985). Morfologia angiografică coronariană în infarctul miocardic: o legătură între patogeneza anginei instabile şi infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol, 6, 1233-1238.

Hinkle, LE, Jr. şi Thaler, HT (1982). Clasificarea clinică a deceselor cardiace. Circulation, 65, 457-464.

Goldstein, S., Landis, JR, Leighton, R., şi colab. (1981). Caracteristicile victimei resuscitate în afara spitalului de stop cardiac cu boală coronariană. Circulation, 64, 977-984.

Roberts, WC, Siegel, RJ şi McManus, BM (1987). Cardiomiopatie dilatată idiopatică: analiza a 152 de pacienţi cu necropsie. Am J Cardiol, 60, 1340-1355.

Meschia, JF (2000). Managementul accidentului vascular cerebral ischemic acut. Care este rolul tPA şi agenţii antitrombotici? Postgrad Med, 107(6), 85-86, 89-93.

Samama, MM (2000). Un studiu epidemiologic al factorilor de risc pentru tromboza venoasă profundă în ambulatoriu medical: studiul Sirius. Arch Intern Med, 160, 3415-3420.

Anderson, FA, Jr., Wheeler, HB, Goldberg, RJ şi colab. (1991). O perspectivă bazată pe populaţie a incidenţei spitalelor şi a ratelor de letalitate a trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare. Studiul Worcester DVT. Arch Intern Med, 151, 933-938.

Isnard, R., & Komajda, M. (2001). Tromboembolismul în insuficienţa cardiacă, idei vechi şi provocări noi. Eur J Heart Fail, 3, 265-269.

Kannel, WB, Wolf, PA şi Verter, J. (1983). Manifestări ale bolii coronariene care predispun la accident vascular cerebral. Studiul Framingham. JAMA, 250, 2942-2946.

Freudenberger, RS, Hellkamp, AS, Halperin, JL, et al. (2007). Riscul de tromboembolism în insuficienţa cardiacă: o analiză a studiului despre moartea cardiacă subită în insuficienţa cardiacă (SCD-HeFT). Circulation, 115, 2637-2641.

Dries, DL, Rosenberg, YD, Waclawiw, MA, et al. (1997). Fracţia de ejecţie şi riscul de evenimente tromboembolice la pacienţii cu disfuncţie sistolică şi ritm sinusal: dovezi pentru diferenţele de gen în studiile studiilor privind disfuncţia ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 29, 1074-1080.

Loh, E., Sutton, MS, Wun, CC, et al. (1997). Disfuncţia ventriculară şi riscul de accident vascular cerebral după infarctul miocardic. N Engl J Med, 336, 251-257.

Hays, AG, Sacco, RL, Rundek, T., et al. (2006). Disfuncţia sistolică a ventriculului stâng şi riscul de accident vascular cerebral ischemic la o populaţie multietnică. Stroke, 37, 1715-1719.

Pullicino, PM, Halperin, JL, & Thompson, JL (2000). Accident vascular cerebral la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie a ventriculului stâng redusă. Neurologie, 54, 288-294.

Katz, SD, Marantz, PR, Biasucci, L., et al. (1993). Incidenţa scăzută a accidentului vascular cerebral la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă: un studiu prospectiv. Am Heart J, 126, 141-146.

Eguchi, K., Kario, K. şi Shimada, K. (2003). Impact mai mare al coexistenţei hipertensiunii arteriale şi diabetului asupra infarctelor cerebrale tăcute. Stroke, 34, 2471-2474.

Busing, KA, Schulte-Sasse, C., Fluchter, S., et al. (2005). Infarctul cerebral: incidenţa şi factorii de risc după cateterismul cardiac diagnostic şi intervenţional - evaluare prospectivă la imagistica RM ponderată cu difuzie. Radiologie, 235, 177-183.

Friday, G., Sutter, F., Curtin, A., et al. (2005). Anomalii imagistice prin rezonanţă magnetică cerebrală în urma unei intervenţii chirurgicale cardiace fără pompă. Heart SurgForum, 8(2), E105-E109.

Giele, JL, Witkamp, TD, Mali, WP şi colab. (2004). Infarcte cerebrale silenţioase la pacienţii cu boală vasculară manifestă. Stroke, 35, 742-746.

Gruhn, N., Larsen, FS, Boesgaard, S., et al. (2001). Fluxul sanguin cerebral la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică înainte şi după transplantul cardiac. Stroke, 32, 2530-2533.

Choi, BR, Kim, JS, Yang, YJ şi colab. (2006). Factori asociaţi cu scăderea fluxului sanguin cerebral în insuficienţa cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Am J Cardiol, 97, 1365-1369.

Kontny, F., Dale, J., Hegrenaes, L., şi colab. (1993). Tromboza ventriculară stângă şi embolia arterială după tromboliza în infarctul miocardic anterior acut: predictori şi efecte ale terapiei antitrombotice adjuvante. Eur Heart J, 14, 1489-1492.

Zielinska, M., Kaczmarek, K. şi Tylkowski, M. (2008). Predictorii formării de tromb ventricular stâng în infarctul miocardic acut trataţi cu angioplastie primară cu succes cu stenting. Am J Med Sci, 335, 171-176.

Weinsaft, JW, Kim, HW, Shah, DJ şi colab. (2008). Detectarea trombului ventricular stâng prin prevalenţa şi markerii rezonanţei magnetice cardiovasculare cu amplificare întârziată la pacienţii cu disfuncţie sistolică. J Am Coll Cardiol, 52, 148-157.

Sacco, RL, Adams, R., Albers, G., et al. (2006). Ghid pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienţii cu accident vascular cerebral ischemic sau atac ischemic tranzitoriu: o declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsorizat de Consiliul pentru Radiologie şi Intervenţie Cardiovasculară: Academia Americană de Neurologie afirmă valoarea acestui ghid. Circulaţie, 113(10), e409-e449.

Antman, EM, Anbe, DT, Armstrong, PW şi colab. (2004). Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienţilor cu infarct miocardic cu supradenivelarea ST—rezumat executiv: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 1999 pentru managementul pacienţilor cu infarct miocardic acut). Circulation, 110, 588-636.

Vlodaver, Z., Coe, JI şi Edwards, JE (1975). Adevărate şi false anevrisme ventriculare stângi. Înclinaţia ca acesta din urmă să se rupă. Circulation, 51, 567-572.

Friedman, BM şi Dunn, MI (1995). Anevrisme ventriculare postinfarct. Clin Cardiol, 18, 505-511.

Tikiz, H., Balbay, Y., Atak, R., şi colab. (2001). Efectul terapiei trombolitice asupra formării anevrismului ventricular stâng în infarctul miocardic acut: relaţie cu reperfuzia de succes şi permeabilitatea vaselor. Clin Cardiol, 24, 656-662.

Lip, GY şi Gibbs, CR (1999). Insuficienţa cardiacă conferă o stare de hipercoagulare? Triada lui Virchow revăzută. J Am Coll Cardiol, 33, 1424-1426.

Reeder, GS, Lengyel, M., Tajik, AJ, et al. (1981). Trombul mural în anevrismul ventricular stâng: incidenţa, rolul angiografiei şi relaţia dintre anticoagulare şi embolizare. Mayo Clin Proc, 56(2), 77-81.

Kerkhoff, GO, Hofs, C., Roer, N., et al. (2004). Imagini în medicina cardiovasculară. Pseudoanevrism ventricular stâng: rolul clinic al imagistică prin rezonanţă magnetică cardiovasculară. Circulaţie, 109(20), e222-e223.

Lapeyre, AC, III, Steele, PM, Kazmier, FJ şi colab. (1985). Embolia sistemică în anevrismul ventricular stâng cronic: incidenţa şi rolul anticoagulării. J Am Coll Cardiol, 6, 534-538.

Sherman, DG, Dyken, ML, Fisher, M., şi colab. (1989). Terapia antitrombotică pentru afecţiunile cerebrovasculare. Piept, 95 (Supliment 5), S140-S155.

Rosamond, W., Flegal, K., Friday, G., et al. (2007). Statistici privind bolile de inimă şi accident vascular cerebral - actualizare 2007: un raport al Comitetului de statistică al Asociaţiei Americane a Inimii şi al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral. Circulaţie, 115(5), e69-e171.

Maisel, WH şi Stevenson, LW (2003). Fibrilaţia atrială în insuficienţa cardiacă: epidemiologie, fiziopatologie şi justificarea terapiei. Am J Cardiol, 91 (6A), D2-D8.

Neuberger, HR, Mewis, C., van Veldhuisen, DJ şi colab. (2007). Managementul fibrilaţiei atriale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Eur Heart J, 28, 2568-2577.

van Veldhuisen, DJ, Aass, H., Allaf, D., et al. (2006). Prezenţa şi dezvoltarea fibrilaţiei atriale în insuficienţa cardiacă cronică. Experienţe din studiul MERIT-HF. Eur J Heart Fail, 8, 539-546.

Fuster, V., Ryden, LE, Cannom, DS, et al. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrilation: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Rhythm Association): Societatea. Circulaţie, 114(7), e257-e354. [Erratum, Circulation, 2007;116(6):e138.].

Olsson, LG, Swedberg, K., Ducharme, A., et al. (2006). Fibrilaţia atrială şi riscul de evenimente clinice în insuficienţa cardiacă cronică cu şi fără disfuncţie sistolică a ventriculului stâng: rezultate din programul Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM). J Am Coll Cardiol, 47, 1997-2004.

Parkash, R., Maisel, WH, Toca, FM, et al. (2005). Fibrilaţia atrială în insuficienţa cardiacă: risc mare de mortalitate chiar dacă funcţia ventriculară este păstrată. Am Heart J, 150, 701-706.

Hart, RG, Pearce, LA, Halperin, JL, et al. (1994). Aspirina la pacienţii vârstnici cu fibrilaţie atrială. Stroke, 25, 1525-1526.

DiMarco, JP, Flaker, G., Waldo, AL, et al. (2005). Factori care afectează riscul de sângerare în timpul terapiei anticoagulante la pacienţii cu fibrilaţie atrială: observaţii din studiul de urmărire a fibrilaţiei atriale privind managementul ritmului (AFFIRM). Am Heart J, 149, 650-656.

Monreal, M., Munoz-Torrero, JF, Naraine, VS, et al. (2006). Embolie pulmonară la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică sau insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Med, 119, 851-858.

Gibbs, CR, Blann, AD, Watson, RD, şi colab. (2001). Anomalii ale funcţiei hemoreologice, endoteliale şi plachetare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică în ritm sinusal: efectele terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi beta-blocante. Circulaţie, 103, 1746-1751.

Cogo, A., Bernardi, E., Prandoni, P., et al. (1994). Factori de risc dobândiţi pentru tromboza venoasă profundă la pacienţii ambulatorii simptomatici. Arch Intern Med, 154, 164-168.

Ageno, W., Squizzato, A., Ambrosini, F., şi colab. (2002). Profilaxia trombozei la pacienţii medicali: o revizuire retrospectivă a modelelor de practică clinică. Haematologica, 87, 746-750.

Beemath, A., Stein, PD, Skaf, E., şi colab. (2006). Risc de tromboembolism venos la pacientii spitalizati cu insuficienta cardiaca. Am J Cardiol, 98, 793-795.

Geerts, WH, Pineo, GF, Heit, JA, şi colab. (2004). Prevenirea tromboembolismului venos: a şaptea conferinţă ACCP privind terapia antitrombotică şi trombolitică. Piept, 126 (Supl. 3), S338-S400.

Kleber, FX, Witt, C., Vogel, G., şi colab. (2003). Comparaţia randomizată a enoxaparinei cu heparina nefracţionată pentru prevenirea tromboembolismului venos la pacienţii medicali cu insuficienţă cardiacă sau boală respiratorie severă. Am Heart J, 145, 614-621.

Buller, HR, Agnelli, G., Hull, RD, şi colab. (2004). Terapia antitrombotică pentru boala tromboembolică venoasă: a şaptea conferinţă ACCP privind terapia antitrombotică şi trombolitică. Piept, 126 (Supliment 3), S401-428S.

Al-Khadra, AS, Salem, DN, Rand, WM şi colab. (1998). Agenţi antiplachetari şi supravieţuire: o analiză de cohortă din studiul Studii ale disfuncţiei ventriculare stângi (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 31, 419-425.

Baur, LH, Schipperheyn, JJ, van der Laarse, A., et al. (1995). Combinaţia de salicilat şi enalapril la pacienţii cu boală coronariană şi insuficienţă cardiacă. Br Heart J, 73, 227-236.

Hall, D., Zeitler, H. şi Rudolph, W. (1992). Contracararea efectelor vasodilatatoare ale enalaprilului de către aspirină în insuficienţa cardiacă severă. J Am Coll Cardiol, 20, 1549-1555.

Dunkman, WB, Johnson, GR, Carson, PE şi colab. (1993). Incidenţa evenimentelor tromboembolice în insuficienţa cardiacă congestivă. Grupul de Studii Cooperative V-HeFT VA. Circulation, 87 (Suppl. 6), VI-94-VI-101.

Cleland, JG, Findlay, I., Jafri, S., et al. (2004). Studiul Warfarină/Aspirina în insuficienţa cardiacă (WASH): un studiu randomizat care compară strategiile antitrombotice pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 148, 157-164.

Cleland, JG, Ghosh, J., Freemantle, N., et al. (2004). Actualizarea studiilor clinice şi meta-analize cumulative de la Colegiul American de Cardiologie: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids şi terapia de resincronizare cardiacă în insuficienţa cardiacă. Eur J Heart Fail, 6, 501-508.

Cokkinos, DV, Haralabopoulos, GC, Kostis, JB, et al. (2006). Eficacitatea terapiei antitrombotice în insuficienţa cardiacă cronică: studiul HELAS. Eur J Heart Fail, 8, 428-432.

Hart, RG, Halperin, JL, Pearce, LA, et al. (2003). Lecţii din prevenirea accidentului vascular cerebral în studiile de fibrilaţie atrială. Ann Intern Med, 138, 831-838.

Parkash, R., Wee, V., Gardner, MJ, şi colab. (2007). Impactul utilizării warfarinei asupra rezultatelor clinice în fibrilaţia atrială: un studiu bazat pe populaţie. Can J Cardiol, 23, 457-461.

Hylek, EM, Evans-Molina, C., Shea, C., et al. (2007). Hemoragie majoră şi tolerabilitatea warfarinei în primul an de terapie la pacienţii vârstnici cu fibrilaţie atrială. Circulation, 115, 2689-2696.

Pullicino, P., Thompson, JL, Barton, B., şi colab. (2006). Warfarină versus Aspirina la pacienţii cu fracţie de ejecţie cardiacă redusă (WARCEF): justificare, obiective şi design. J Card Fail, 12(1), 39-46.

Yavin, YY, Wolozinsky, M. şi Cohen, AT (2005). Noi antitrombotice în prevenirea bolii tromboembolice. Eur J Intern Med, 16, 257-266.

Levi, M. (2005). Noi antitrombotice în tratamentul bolii tromboembolice. Eur J Intern Med, 16, 230-237.

Freudenberger, RS, Hellkamp, AS, Halperin, JL, et al. (2007). Pentru anchetatorii SCD-HeFT. Riscul de tromboembolism în insuficienţa cardiacă: o analiză din studiul cu moartea subită cardiacă în insuficienţa cardiacă (SCD-HeFT). Tiraj, mai, 115, 2637-2641

CAPITOLUL 53

Aritmiile supraventriculare şi ventriculare sunt frecvente la pacienţii cu cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă, indiferent de etiologie. Aritmia poate provoca simptome, agravarea insuficienţei cardiace sau a anginei pectorale, creşterea morbidităţii (cum ar fi accidentul vascular cerebral în fibrilaţia atrială) sau moarte subită cardiacă. Acest capitol este o discuţie despre evaluarea şi managementul pacienţilor cu cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă care au şi aritmie.

Deşi orice aritmie supraventriculară poate apărea la pacienţii cu cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă, cea mai frecventă aritmie supraventriculară este fibrilaţia atrială. De asemenea, frecvent este flutterul atrial, care este, în general, evaluat şi tratat în acelaşi mod ca şi fibrilaţia atrială. Fibrilaţia atrială este prezentă la 22% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi este asociată cu creşterea în vârstă, cardiomiopatie nonischemică şi clasa funcţională mai severă New York Heart Association (NYHA) (adică la <10% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa funcţională NYHA I şi la <50% dintre cei cu insuficienţă cardiacă clasa funcţională NYHA IV).

Consecinţe hemodinamice

Fibrilaţia atrială provoacă o serie de modificări hemodinamice care, la rândul lor, pot determina deteriorarea hemodinamică cu agravarea simptomelor la persoanele care au deja insuficienţă cardiacă clinică. În plus, fibrilaţia atrială poate precipita insuficienţa cardiacă la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă asimptomatică. La pacienţii cu funcţie ventriculară stângă normală, poate provoca, de asemenea, disfuncţie ventriculară stângă şi precipita insuficienţă cardiacă; aceasta se numeşte „cardiomiopatie mediată de tahicardie". De exemplu, într-un studiu pe 3288 de subiecţi la care fibrilaţia atrială a fost diagnosticată între 1980 şi 2000, 24% au dezvoltat insuficienţă cardiacă pe o perioadă medie de urmărire de 6,1 ani.7 Următorii factori pot contribui la modificările hemodinamice ale fibrilaţiei atriale:

Frecvenţa cardiacă rapidă, care prin scurtarea timpului de umplere diastolică poate modifica umplerea ventriculului stâng, volumul stroke şi debitul cardiac.

Neregularitate cronică a ritmului, care are ca rezultat modificări bataie-la-bătaie (RR) ale umplerii ventriculului stâng şi mecanicii ventriculului stâng. Reducerea umplerii ventriculare stângi în timpul intervalelor scurte RR nu este complet compensată de umplerea crescută în timpul intervalelor RR mai lungi.

Pierderea contracţiei atriale, care este necesară pentru umplerea optimă a ventriculului stâng; acest lucru este de o importanţă deosebită la pacienţii cu boli cardiace subiacente.

Dezvoltarea unei cardiomiopatii legate de frecvenţă (atrială, ventriculară sau ambele) poate avea ca rezultat remodelarea şi mărirea atrială mecanică, care pot fi asociate cu dezvoltarea insuficienţei mitrale, un alt factor important asociat cu modificările hemodinamice ale fibrilaţiei atriale.8,9.

Activarea vasoconstrictoarelor neuroumorale precum angiotensina II şi norepinefrina18 şi posibila secreţie de alte substanţe de către inima cardiomiopatică, inclusiv citokine proinflamatorii şi peptida natriuretică.10

Fibrilaţia atrială şi modificările hemodinamice şi neuroendocrine rezultate

**766 provoacă remodelarea electrică şi structurală (fibroză) a atriilor, care la rândul său creşte susceptibilitatea la fibrilaţia atrială I. Ca urmare, fibrilaţia atrială poate genera fibrilaţie atrială.11**

Controlul ratei

CH 53 Modificările hemodinamice rezultate din fibrilaţia atrială pot fi modificate prin controlul frecvenţei sau conversia în ritm sinusal, ceea ce poate duce adesea la o îmbunătăţire a funcţiei ventriculare stângi şi la o scădere a simptomelor de insuficienţă cardiacă. ablaţia nodului atrioventricular.14 Întreruperea conducerii atrioventriculare de

către un cateter care furnizează energie cu radiofrecvenţă produce de obicei blocul nodal atrioventricular complet, iar apoi trebuie implantat un stimulator cardiac permanent pentru a controla în mod adecvat frecvenţa ventriculară. clasa, sau măsurători obiective ale funcţiei cardiace.15

Modificarea ganglionilor atrioventriculari, care poate reduce riscul blocului atrioventricular complet şi necesitatea unui stimulator cardiac, are mai puţin succes decât ablaţia ganglionară pentru controlul frecvenţei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Factori de risc pentru fibrilaţia atrială

Dilatarea şi creşterea presiunii în atriul stâng pot modifica proprietăţile electrofiziologice ale acestuia, predispunând la fibrilaţia atrială; acest fenomen este cunoscut sub denumirea de „feedback electromecanic".16 Creşterile presiunii şi dimensiunii atriului stâng pot apărea ca urmare a creşterii presiunii telediastolice ale VS, aşa cum se întâmplă în cazul disfuncţiei diastolice sau sistolice; creşterea volumului intravascular; sau dezvoltarea insuficienţei mitrale, aşa cum se întâmplă adesea cu dilatarea ventriculului stâng. Mărimea atrială stângă este, de asemenea, corelată cu înălţimea şi aria suprafeţei corporale.

În studiile la animale, mărirea atriului stâng şi creşterea presiunii atriale stângi produse de expansiunea volumului, aşa cum se întâmplă în insuficienţa cardiacă, au scăzut perioada refractară atrială şi durata potenţialului de acţiune, predispunând astfel la fibrilaţia atrială. Scăderea presiunii atriale stângi a dus la ameliorarea promptă a aritmiei. Rolul întinderii atriale stângi cauzate de supraîncărcare de volum sau presiune a fost susţinut în continuare de un studiu pe animale în care gadoliniul, un blocant al canalelor ionice activate de întindere din miocard, a redus vulnerabilitatea la fibrilaţia atrială în timpul dilataţiei atriale acute18.

Încetinirea sau blocarea conducerii intra-atriale se manifestă ca o durată prelungită a undei P (>132 msec) sau ca potenţiale atriale tardive pe o electrocardiogramă medie a semnalului (SAECG). Prezenţa unei astfel de încetiniri sau blocaje poate ajuta la prezicerea fibrilaţiei atriale paroxistice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, precum şi a recidivei fibrilaţiei atriale după cardio-versiune.20 O creştere a duratei undei P pe SAECG este corelată cu creşterea presiunii capilare pulmonare şi a presiunii atriale stângi. Dispersia undei P (adică diferenţa dintre duratele maxime şi minime ale undei P) evidentă pe o electrocardiogramă (ECG) cu 12 derivaţii poate ajuta, de asemenea, la prezicerea recurenţei fibrilaţiei atriale.21

În cazul insuficienţei cardiace, există activare neurohormonală cu niveluri crescute de catecolamine şi angiotensină II, care favorizează remodelarea structurală şi fibroza în atriu, predispunând la fibrilaţia atrială. Peptida natriuretică atrială (ANP) este eliberată din atrii ca răspuns la extinderea volumului şi întinderea atrială. Eliberarea de ANP este crescută în insuficienţa cardiacă, iar un nivel plasmatic crescut de ANP poate fi predictiv pentru fibrilaţia atrială. Într-un studiu pe 100 de pacienţi cu şi fără fibrilaţie atrială, cei cu fibrilaţie atrială s-au dovedit a avea niveluri mai mari de ANP N-terminal (2,6 ng/mL) decât subiecţii

fără fibrilaţie atrială (1,7 ng/mL); această asociere a fost independentă de volumul atriului stâng şi de fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS).22

Relaţia dintre insuficienţa cardiacă şi riscul de accident vascular cerebral în fibrilaţia atrială

Există date contradictorii cu privire la dacă disfuncţia ventriculară stângă şi insuficienţa cardiacă cresc riscul de accident vascular cerebral la pacienţii cu fibrilaţie atrială. În studiul Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) pe 586 de pacienţi monitorizaţi pentru o medie de 1,3 ani, incidenţa anuală a accidentului vascular cerebral în rândul pacienţilor cu fibrilaţie atrială care nu au primit anticoagulante a fost mai mare decât în rândul pacienţilor fără insuficienţă cardiacă clinică (7% faţă de 2,5%). cel mai puternic predictor independent al accidentului vascular cerebral. Spre deosebire de aceasta, rezultatele studiilor I şi II ale Studiului Cooperativ Vasodilatator-Insuficienţă cardiacă (V-HeFT) ale Administraţiei Veteranilor la 1446 de bărbaţi cu insuficienţă cardiacă monitorizaţi timp de până la 2,5 ani nu au indicat că fibrilaţia atrială a crescut riscul de embolie faţă de cel asociat cu insuficienţa cardiacă.24

În rândul pacienţilor cu cardiomiopatie hipertrofică, prezenţa fibrilaţiei atriale a fost un factor de risc independent pentru accident vascular cerebral; riscul a fost semnificativ mai mare la pacienţii care nu au primit warfarină (31%) decât la cei care au primit terapie cu warfarină (18%).25

Deşi fibrilaţia atrială de orice origine este asociată cu un risc ridicat de embolie sistemică, este probabil ca la pacienţii cu cardiomiopatie avansată, un indice cardiac scăzut şi insuficienţă cardiacă, fibrilaţia atrială să confere o creştere semnificativă a ratei tromboembolismului. Într-adevăr, în sistemul de scor CHADS2 (insuficienţă cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă, diabet şi accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu), prezenţa insuficienţei cardiace este un predictor independent al unui eveniment tromboembolic la pacienţii cu fibrilaţie atrială.26 Anticoagularea este benefică la toţi astfel de pacienţi, iar terapia cu warfarină este recomandată pentru majoritatea; raportul internaţional normalizat ţintă este 2,5 (interval, 2,0 la 3,0).27

Relaţia dintre fibrilaţia atrială şi mortalitatea în insuficienţa cardiacă

Relaţia dintre fibrilaţia atrială şi mortalitatea în insuficienţa cardiacă este un alt domeniu de controversă. Mai multe studii au arătat că fibrilaţia atrială nu este asociată cu o creştere a ratei mortalităţii, moarte subită cardiacă sau spitalizare după ajustarea unor variabile de prognostic importante. În Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) de 3029 de pacienţi, prezenţa fibrilaţiei atriale nu a fost un factor de risc independent de mortalitate la pacienţii care luau un p-blocant, conform unei analize multivariate.28 Cu toate acestea, dezvoltarea fibrilaţiei atriale în timpul studiului a fost asociată cu o creştere a mortalităţii într-o analiză dependentă de timp, P<1.900;

În schimb, alte studii au demonstrat că fibrilaţia atrială este asociată cu o rată crescută a mortalităţii. De exemplu, o evaluare de 3 ani de urmărire a 6517 pacienţi în studiile Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) a arătat că fibrilaţia atrială a fost un factor

semnificativ în mortalitatea de orice cauză (34% faţă de 23% dintre pacienţii fără fibrilaţie atrială), în decesul prin insuficienţă a pompei (16,7% vs. (45% vs. 33%).29 Într-o analiză multivariată,

fibrilaţia atrială a rămas semnificativ asociată cu fiecare dintre aceste rezultate (Figura 53-1). Rezultate similare au fost raportate din studiul Candesartan in Heart Failure Assessment in Reduction of Mortality (CHARM) pe 7599 de pacienti cu insuficienta cardiaca simptomatica cauzata fie de disfunctie sistolica, fie diastolica.30 Aproximativ 18% dintre acesti pacienti au avut fibrilatie atriala la momentul initial. După o urmărire mediană de 38 de luni, fibrilaţia atrială a fost asociată în mod independent cu o creştere a mortalităţii de toate cauzele la pacienţii fie cu disfuncţie sistolică (37% faţă de 28% dintre pacienţii fără fibrilaţie atrială) fie cu insuficienţă cardiacă diastolică (24% faţă de 14%). În Valsartan in Acute Myocardial Infarct Trial (VALIANT) de 14.703 de pacienţi la care un infarct miocardic acut a fost complicat de insuficienţă cardiacă sau disfuncţie ventriculară stângă, fibrilaţia atrială a fost asociată cu rate semnificativ mai mari ale mortalităţii pe termen lung (raportul de risc ajustat = 1,25; P = risc cardiovascular ajustat = 1,25; 1,15, P = .08).31

Conform unei meta-analize a studiilor care au implicat pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi fie cu ritm sinusal, fie cu fibrilaţie atrială, prevalenţa fibrilaţiei atriale a variat între 15% şi 23% (Figura 53-2).32 Prezenţa fibrilaţiei atriale a fost

**FIGURA 53-1 Dintre 6517 pacienţi înscrişi în Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), prezenţa fibrilaţiei atriale (FA), în comparaţie cu ritmul sinusal, a fost asociată cu o scădere semnificativă a ratelor cumulate de supravieţuire (66% vs. 77%, P < 0,001 şi cu un risc crescut de insuficienţă cardiacă (A) sau spitalizare (4% vs. 33%, P <.001) (B). (Din Dries DL, Exner DV, Gersh BJ şi colab. Fibrilaţia atrială este asociată cu un risc crescut de mortalitate şi progresia insuficienţei cardiace la pacienţii cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă asimptomatică: o analiză retrospectivă a studiilor SOLVD. J Am Coll Cardiol 1998;32:695.)**

asociat cu un rezultat mai rău decât a fost ritmul sinusal (odds ratio, 1,33).

Terapia farmacologică optimă pentru insuficienţa cardiacă poate influenţa relaţia dintre fibrilaţia atrială şi supravieţuire. Această posibilitate a fost sugerată de observaţiile pacienţilor trataţi în momente diferite. Într-un studiu, rezultatele a 359 de pacienţi trataţi între 1985 şi 1989 au fost comparate cu cele ale a 391 de pacienţi trataţi între 1990 şi 1993; pacienţii cu fibrilaţie atrială trataţi ulterior au avut rezultate similare cu cele ale pacienţilor

fără fibrilaţie atrială. Pacienţii de mai târziu cu fibrilaţie atrială au avut, de asemenea, o rată mai mare de supravieţuire la 2 ani decât pacienţii anteriori cu fibrilaţie atrială; această modificare poate să fi reflectat utilizarea mai frecventă a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi amiodarona şi utilizarea mai puţin frecventă a medicamentelor antiaritmice de clasa I. Într-un alt studiu pe 234 de pacienţi evaluaţi pentru transplant de inimă între 1993 şi 1996, prezenţa fibrilaţiei atriale nu a fost asociată cu scăderea supravieţuirii fără evenimente (deces, plasarea unui dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă sau transplant).

Tratamentul fibrilaţiei atriale în insuficienţa cardiacă

În ciuda incertitudinii cu privire la implicaţiile prognostice ale fibrilaţiei atriale, tratamentul este adesea necesar pentru ameliorarea simptomelor şi pentru ameliorarea insuficienţei cardiace, care se poate agrava sau poate fi dificil de gestionat în prezenţa fibrilaţiei atriale. Cele două abordări ale terapiei sunt (1) controlul ritmului cu un agent de blocare nodal atrioventricular (digoxină, blocant P sau blocant al canalelor de calciu) împreună cu anticoagulante şi (2) controlul ritmului cu un agent antiaritmic pentru menţinerea ritmului sinusal. Deşi controlul ratei are ca rezultat o îmbunătăţire a simptomelor, hemodinamica normală nu este restabilită. Aceasta poate fi o preocupare importantă la unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă sistolică şi poate de mai multă importanţă la cei cu insuficienţă cardiacă cauzată de disfuncţia diastolică. În plus, există încă un risc mic pentru o embolie chiar şi atunci când se utilizează anticoagularea cu warfarină. Deşi controlul ritmului restabileşte hemodinamica normală şi poate elimina riscul unei embolii, această abordare necesită adesea utilizarea unui medicament antiaritmic, care poate fi asociat cu o potenţială toxicitate. Izolarea venelor pulmonare prin ablaţie cu radiofrecvenţă este o abordare alternativă pentru prevenirea fibrilaţiei atriale intermitente; rolul său în terapia pentru fibrilaţia atrială permanentă este mai puţin bine stabilit. În plus, rolul ablaţiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este mai puţin sigur deoarece datele sunt limitate.

Terapia medicamentosă pentru fibrilaţia atrială poate fi asociată cu o creştere a mortalităţii. În studiul SPAF, de exemplu, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fibrilaţie atrială care nu prezentau aritmii ventriculare, utilizarea medicamentelor antiaritmice de clasa I a fost asociată cu o mortalitate crescută (risc relativ de 3,3 pentru moartea cardiacă şi 5,8 pentru moartea legată de aritmie). indicaţiile terapiei cu medicamente antiaritmice nu erau sigure. Cu toate acestea, FEVS redusă semnificativ, antecedentele de insuficienţă cardiacă clinică (raportul de risc de 2,3), tahiaritmia ventriculară susţinută ca aritmie prezentă (raportul de risc de 3,4) şi boala cardiacă structurală (raportul de risc de 2 la 3) au fost toate identificate ca factori de risc pentru dezvoltarea sau agravarea unui medicament antiaritmic de clasa I4. evitată de pacienţii cu insuficienţă cardiacă. S-a raportat că agenţii antiaritmici de clasa III sunt mai siguri la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi sunt agenţii preferaţi atunci când controlul ritmului este abordarea urmărită.

Medicamente utilizate pentru controlul ritmului în insuficienţa cardiacă

Amiodarona. Amiodarona este un agent antiaritmic de clasa III care are activitate de blocare a P şi a; potasiu-, sodiu- şi

activitate de blocare a canalelor de calciu; si activitate antitiroidiana. Este eficient pentru conversia fibrilaţiei atriale şi pentru menţinerea ritmului sinusal. De asemenea, are efecte depresive asupra nodului atrioventricular şi poate încetini rata de răspuns ventricular în timpul fibrilaţiei atriale. În studiul Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarithmic Therapy (CHF-STAT), rata de conversie a fibrilaţiei atriale a fost mai mare cu amiodarona (31%) decât cu placebo (8%). frecvenţa ventriculară maximă. În plus, amiodarona a redus semnificativ dezvoltarea fibrilaţiei atriale la pacienţii iniţial în ritm sinusal (4,1%), în comparaţie cu pacienţii care nu au primit terapie cu amiodarona (8,3%).

Amiodarona nu creşte mortalitatea în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, deşi mai multe complicaţii potenţiale sunt asociate cu acest agent, inclusiv bradicardia care poate necesita plasarea unui stimulator cardiac, precum şi hipotiroidismul. Conform unei meta-analize care implică date de la 1465 de pacienţi trataţi timp de minim 12 luni, amiodarona a fost asociată cu o incidenţă mai mare a complicaţiilor, inclusiv anomalii tiroidiene, efecte secundare neurologice, modificări oculare şi bradicardie. Important a fost faptul că nu au existat cazuri de torsade vârfurilor sau alte forme de proaritmie în ciuda prelungirii marcate a intervalului QT observată cu acest agent.36

Deşi amiodarona nu este aprobată pentru tratamentul fibrilaţiei atriale, este cel mai sigur şi mai eficient medicament pentru această indicaţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă; este deci terapia preferată.

**Dofetilidă. Dofetilida, un alt agent antiaritmic de clasa III, este, de asemenea, eficient şi sigur în insuficienţa cardiacă. Acest fapt a fost stabilit de Danish Investigation of Arrhythmia and Mortality On Dofetilide in Congestive Heart Failure (DIAMOND-CHF), care a înrolat 1518 pacienţi cu insuficienţă cardiacă simptomatică, inclusiv 391 cu fibrilaţie atrială la momentul iniţial37. ritmul era mai mare. Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 18 luni, nu a existat nicio diferenţă globală în ceea ce priveşte mortalitatea între pacienţii care au luat dofetilidă (41%) şi cei care au primit placebo (42%). Cu toate acestea, o analiză a intervalului QT (QTc) corectat la valoarea iniţială a evidenţiat o diferenţă în mortalitate: la pacienţii cu un interval QTc mai scurt de 429 msec, dofetilida a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalităţii (raportul de risc = 0,4), în timp ce la pacienţii cu un interval QTc mai mare de 429 msec (raportul de risc = 1,3), aceasta a fost asociată cu o mortalitate crescută. În plus, dofetilida a redus semnificativ riscul de spitalizare pentru agravarea insuficienţei cardiace (30%) în comparaţie cu placebo (38%), indiferent de prezenţa fibrilaţiei atriale sau a ritmului sinusal la momentul iniţial.**

**Sotalol. Deşi sotalolul este eficient în prevenirea fibrilaţiei atriale, nu există studii disponibile la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. A existat o îngrijorare pentru agravarea insuficienţei cardiace şi un risc crescut de prelungire semnificativă a intervalului QTc şi torsada vârfurilor la aceşti pacienţi. Prin urmare, nu este**

**considerată o terapie de primă linie pentru fibrilaţia atrială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.**

**Azimilidă. Azimilida este un agent antiaritmic de clasă III de investigaţie care este, de asemenea, eficient în transformarea fibrilaţiei atriale şi prevenirea apariţiei acesteia. Acest lucru a fost evaluat în studiul Azimilide Postinfarct Survival Evaluation (ALIVE), care a înrolat 3381 de pacienţi cu disfuncţie ventriculară stângă care au suferit infarct miocardic.38 Fibrilaţia atrială a fost prezentă la prezentare la 93 de pacienţi; 27 de pacienţi au dezvoltat fibrilaţie atrială după înscrierea în studiu. Pacienţii trataţi cu azimilidă au dezvoltat fibrilaţie atrială mai rar decât cei cărora li sa administrat placebo (P = 0,04). Printre pacienţii cu fibrilaţie atrială, cei trataţi cu azimilidă au fost mai des în ritm sinusal 1 an mai târziu (P = 0,04).**

**Dronedarona. Dronedarona este un medicament antiaritmic cu proprietăţi electrofiziologice asemănătoare cu cele ale amiodaronei, dar este lipsită de iod. Nu provoacă reacţiile adverse atribuite în general iodului. Efectul acestui agent a fost evaluat în Studiul Anti-aritmic cu dronedarona în insuficienţa cardiacă congestivă moderată până la severă care evaluează scăderea morbidităţii (ANDROMEDA). 627 de pacienţi au fost înrolaţi din cauza unei creşteri semnificative a mortalităţii după o urmărire mediană de 2 luni (8,1% dintre pacienţii care au luat dronedaronă vs. 3,8% dintre cei care au primit placebo; hazard ratio = 2,13, P = 0,03). Mortalitatea excesivă a fost atribuită în primul rând unei agravări a insuficienţei cardiace. Deşi donedarona este aprobată pentru terapia fibrilaţiei atriale, este contraindicată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă de clasa IV sau la cei cu insuficienţă cardiacă de clasa II-III cu decompensare recentă.**

**Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei. Deşi inhibitorii ECA şi agenţii de blocare a receptorilor de angiotensină (BRA) nu sunt consideraţi o terapie specifică pentru fibrilaţia atrială, datele au sugerat că aceştia pot fi eficienţi pentru prevenirea fibrilaţiei atriale recidivante sau de debut. Mecanismele propuse includ**

efectele directe ale blocării angiotensinei asupra proprietăţilor structurale şi electrice ale atriilor (reducerea întinderii atriale, prevenirea fibrozei atriale, prevenirea remodelării electrice şi efecte antiaritmice directe) şi efecte indirecte prin controlul îmbunătăţit al insuficienţei cardiace şi hipertensiunii arteriale, care sunt factori de risc cunoscuţi pentru fibrilaţia atrială. Rolul potenţial al acestor agenţi în fibrilaţia atrială a fost sugerat de o meta-analiză care a implicat mai mult de 56.000 de pacienţi înrolaţi în studii de insuficienţă cardiacă, status post infarct miocardic şi hipertensiune arterială şi în studii postcardioversiune. În general, inhibitorii ECA şi agenţii ARB au redus riscul relativ de fibrilaţie atrială cu 28% (P = 0,0002).40

Ablaţia cu radiofrecvenţă

Există un interes din ce în ce mai mare pentru utilizarea ablaţiei cu radiofrecvenţă pentru a produce izolarea venelor pulmonare în tratamentul fibrilaţiei atriale. Cu toate acestea, rolul acestei tehnici în prevenirea fibrilaţiei atriale la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă subiacentă şi insuficienţă cardiacă este incert, deoarece datele sunt limitate. Într-un studiu mic, rezultatele ablaţiei cu fibrilaţie atrială la 58 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă (clasele NYHA II până la IV) şi FEVS mai mică de 40% au fost comparate cu cele la 58 de pacienţi de control fără insuficienţă cardiacă.41 O a doua ablaţie a fost necesară la 50% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă. La sfârşitul unui an, 78% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi 84% dintre martori au rămas în ritm sinusal, deşi mai mulţi pacienţi au mai necesitat medicamente antiaritmice. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă au prezentat o creştere semnificativă a duratei efortului (de la 11 la 14 minute, $P < 0,001$), FEVS a crescut cu o medie de 21% şi scurtarea fracţionată a ventriculului stâng a crescut cu 11%. Deşi aceste date sunt încurajatoare, există o serie de limitări importante, inclusiv numărul mic de pacienţi foarte selecţionaţi, absenţa unui grup de control de pacienţi care nu au fost supuşi ablaţiei şi includerea multor pacienţi care probabil au avut o cardiomiopatie mediată de tahicardie mai degrabă decât o boală miocardică structurală preexistentă, aşa cum indică faptul că FEVS a revenit la normal la 72% din pacienţi.

Într-un alt studiu, aceiaşi investigatori au repartizat aleatoriu 81 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă de clasa II sau III şi FEVS de 40% sau mai mică pentru a fi supuşi izolării venelor pulmonare sau ablaţiei nodale atrioventriculare şi stimulare biventriculară.42 După o perioadă de urmărire de 6 luni, 88% dintre cei care au suferit ablaţie au fost lipsiţi de fibrilaţie atrială şi fibrilaţie atrială repetată70% luând în continuare medicamente antiaritmice). Rezultatele pentru obiectivul principal compozit (test de mers pe jos de 6 minute, fracţia de ejecţie şi scorul de calitate a vieţii) au favorizat ablaţia.

Cu toate acestea, rolul pe termen lung al ablaţiei la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă subiacentă - care au adesea insuficienţă cardiacă progresivă, dilatare semnificativă a atriului stâng şi fibroză - este încă incert.

Ablaţia cu radiofrecvenţă a fost utilizată şi la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică.43 Cu toate acestea, rata de recurenţă este de până la 48% şi adesea sunt necesare ablaţii repetate. În plus, mulţi pacienţi necesită încă terapie cu medicamente antiaritmice. Prin urmare, rolul său în prevenirea fibrilaţiei atriale în cardiomiopatia hipertrofică este, de asemenea, incert.

Medicamente utilizate pentru controlul ratei

O strategie de control al ratei necesită blocarea ganglionilor atrioventriculari. Controlul ratei trebuie evaluat nu numai în repaus, ci şi în timpul efortului. Deşi nu există linii directoare cu privire la controlul adecvat al frecvenţei cardiace, ţintele de frecvenţă cardiacă pentru pacienţii din braţul de control al frecvenţei din studiul AFFIRM sunt probabil rezonabile şi includ 44 de frecvenţă cardiacă în repaus de 80 bătăi/min sau mai puţin, frecvenţa cardiacă medie Holter pe 24 de ore de 100 bătăi/min şi vârsta maximă estimată

de 100 bătăi/min, nu mai mare decât vârsta estimată. şi ritmul cardiac de 110 bătăi/min sau mai puţin în 6 minute de mers pe jos. Controlul frecvenţei poate fi, de asemenea, evaluat cu teste electrocardiografice de efort submaximal sau maximal. Controlul este considerat adecvat atunci când ritmul cardiac de vârf este de 100% sau mai puţin din maximul prezis. O componentă esenţială a controlului ratei în timp este absenţa simptomelor în timpul activităţilor normale sau exerciţiilor fizice.

0-Blocante (vezi capitolul 46). P-blocantele orale au un rol limitat în controlul ritmului (prevenirea fibrilaţiei atriale) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, deşi pot fi eficienţi atunci când fibrilaţia atrială este precipitată de o activare simpatică marcată: de exemplu, în timpul efortului sau cu hipertiroidism.45 Cu toate acestea, sunt utilizate mai pe scară largă ca terapie primară pentru controlul frecvenţei în fibrilaţia atrială permanentă. P-blocantele scad ritmul cardiac în repaus, dar, mai important, scad răspunsul ritmului cardiac la efort. P-blocantele au avantajul suplimentar de a îmbunătăţi supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudenţă, deoarece pot exacerba insuficienţa cardiacă, în special la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată.

Deşi majoritatea p-blocantelor par să aibă o eficacitate similară, metoprololul sau carvedilolul sunt adesea preferate, în mare parte pentru că s-a demonstrat că reduc mortalitatea în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi sunt terapii aprobate pentru controlul ratei. Bisoprololul, deşi eficient în insuficienţa cardiacă, nu este aprobat pentru controlul frecvenţei.

**Digoxină. Digoxina este un agent eficient în blocarea ganglionilor atrioventricular, rezultatul creşterii tonusului vagal. Este, în general, mai puţin eficient pentru controlul ratei decât sunt p-blocantele sau blocantele canalelor de calciu, în special în timpul efortului, când tonusul vagal este scăzut şi tonusul simpatic este ridicat, eliminând orice creştere a tonusului vagal. Totuşi, la pacienţii cu fibrilaţie atrială care au insuficienţă cardiacă cauzată de disfuncţia sistolice, îmbunătăţirea contractilităţii şi reducerea tonusului simpatic, pe lângă creşterea tonusului vagal, pot avea ca rezultat o reducere semnificativă a frecvenţei ventriculare. Deşi terapia cu p-blocante la aceşti pacienţi a fost considerată preferabilă, digoxina poate fi utilă la pacienţii care nu realizează un control adecvat al frecvenţei cardiace doar cu p-blocante, la pacienţii care nu pot tolera adăugarea sau dozele crescute de p-blocante din cauza insuficienţei cardiace acute decompensate sau la pacienţii cărora li s-ar adăuga digoxină pentru a îmbunătăţi simptomele insuficienţei cardiace care sunt independente de fibrilaţia atrială. La pacienţii cu debut acut al fibrilaţiei atriale care este rezultatul insuficienţei cardiace decompensate, digoxina şi îmbunătăţirea funcţiei ventriculare stângi şi a hemodinamicii pot duce la conversia fibrilaţiei atriale în ritm sinusal.**

**Blocante ale canalelor de calciu. Blocanţii canalelor de calciu nondihidropiridine verapamil şi diltiazem sunt utili în blocarea directă a nodului atrioventricular şi încetinirea ratei ventriculare în fibrilaţia atrială. Verapamilul este mai eficient decât**

**diltiazem. Cu toate acestea, ambii aceşti agenţi au efecte inotrope negative şi, prin urmare, nu sunt adesea prescrişi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă din cauza riscului de exacerbare a insuficienţei cardiace; dacă sunt necesare, trebuie utilizate cu prudenţă.**

**Amiodarona. Deşi amiodarona este de obicei utilizată pentru a menţine ritmul sinusal, acest agent poate încetini şi ritmul ventricular la pacienţii care rămân în fibrilaţie atrială sau la care fibrilaţia atrială reapare; acesta este rezultatul activităţii sale de blocare a canalelor p şi de calciu.**

Terapie nonfarmacologică pentru controlul ratei

Ablaţia prin radiofrecvenţă a ganglionului atrioventricular este o abordare alternativă atunci când controlul frecvenţei nu se realizează cu terapia farmacologică sau când medicamentele blocante nodale atrioventriculare sunt slab tolerate. Deoarece ablaţia ganglionilor atrioventriculari produce un bloc cardiac complet, este de obicei necesar un stimulator cardiac permanent. Cu toate acestea, stimularea ventriculului drept poate provoca asincronie interventriculară şi intraventriculară, simulând efectul blocului de ramură stângă.46 Ventriculul drept se contractă înaintea ventriculului stâng, iar septul se contractă înaintea peretelui lateral al ventriculului stâng. Astfel, stimularea ventriculară poate afecta funcţia sistolică a ventriculului stâng, poate reduce starea funcţională şi poate creşte mortalitatea. Acest lucru este de o importanţă deosebită pentru pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă subiacentă şi insuficienţă cardiacă, care pot prezenta cel mai mare risc de deteriorare clinică cu stimularea ventriculului drept. La astfel de pacienţi, stimularea biventriculară, numită şi „terapie de resincronizare cardiacă" (CRT), poate fi o abordare preferată. Acest lucru a fost studiat în Evaluarea Post AV [atrioventriculară] Nodal Ablation Evaluation (PAVE), în care 184 de pacienţi cu fibrilaţie atrială cronică şi insuficienţă cardiacă au suferit ablaţie a nodului atrioventricular şi au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi stimularea ventriculară dreaptă standard sau CRT47. consumul de oxigen cu exerciţii fizice şi durata exerciţiului decât a fost stimularea ventriculară dreaptă standard. CRT a dus la păstrarea funcţiei sistolice iniţiale, în timp ce FEVS a scăzut de la 45% la 41% la pacienţii trataţi cu stimulare ventriculară dreaptă. Beneficiile CRT au fost mai proeminente la pacienţii cu o FEVS de 45% sau mai mică sau cu insuficienţă cardiacă de clasă II sau III NYHA decât la pacienţii cu insuficienţă cardiacă de clasa I NYHA mai mare sau LVEF. Pe baza acestor observaţii, CRT a fost aprobat la pacienţii care au suferit ablaţie ganglionară atrioventriculară şi au insuficienţă cardiacă de clasa II sau III NYHA.

Controlul ratei versus controlul ritmului

Pentru managementul fibrilaţiei atriale, o strategie de control al frecvenţei cu anticoagulare a fost comparată cu cea a controlului ritmului cu un medicament antiaritmic. Cel mai mare studiu, AFFIRM, a înrolat 4060 de pacienţi; 26% aveau funcţia ventriculară stângă deprimată, iar 23% aveau antecedente de insuficienţă cardiacă.44 În general, ratele de apariţie a obiectivului primar (mortalitatea globală) şi a obiectivului secundar compus (moarte, accident vascular cerebral invalidant, encefalopatie anoxică invalidantă, sângerare

majoră și stop cardiac) au fost aceleași cu cele două strategii. O analiză a subgrupului de pacienți cu insuficiență cardiacă sau cu o FEVS mai mică de 50% nu a evidențiat, de asemenea, nicio diferență de rezultat între cele două strategii.

În studiul privind fibrilația atrială și insuficiența cardiacă congestivă (AF- CHF), controlul frecvenței versus ritmul a fost evaluat la 1376 de pacienți cu fibrilație atrială care fie aveau o FEVS de 35% sau mai mică și simptome de insuficiență cardiacă (clasele NYHA II până la IV) sau fuseseră spitalizați anterior pentru insuficiență cardiacă sau după o perioadă de urmărire a FEVS de 2-485% sau mai mică. nu a fost nicio diferență în apariția obiectivului primar al mortalității cardiovasculare totale (27% dintre pacienții care au primit controlul ritmului, în comparație cu 25% dintre cei care au primit controlul ratei; P = 0,59) (Figura 53-3). Aparițiile obiectivelor secundare, inclusiv mortalitatea totală (3% vs. 4%), agravarea insuficienței cardiace (28% vs. 31%) și accidentul vascular cerebral (3% vs. 4%), au fost similare între cele două grupuri, la fel ca și apariția obiectivului compozit de deces cardiovascular, agravare a insuficienței cardiace și accident vascular cerebral (43% vs. 45-4%) (Figura 453-4). Pe parcursul studiului, 21% dintre pacienți au trecut de la controlul ritmului la controlul ritmului, în primul rând din cauza incapacității de a menține ritmul sinusal, iar 10% au trecut de la controlul ritmului la controlul ritmului, în primul rând din cauza agravării insuficienței cardiace. La 1 an, mai mulți pacienți care au primit controlul ritmului (46%) fuseseră internați decât cei care au primit controlul ritmului (39%; P = 0,06); spitalizarea a fost în principal pentru fibrilație atrială (14% vs. 9%) și bradiaritmii (6% vs. 3%).

Recomandări

Rezultatele studiilor AFFIRM și AF-CHF nu justifică o strategie de control al ritmului pentru managementul fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă pentru a îmbunătăți supraviețuirea.44-48.

Deși aceste studii nu au evidențiat nicio diferență în ceea ce privește agravarea simptomelor insuficienței cardiace atunci când o strategie de control al frecvenței a fost comparată cu o strategie de control al ritmului, au existat unii pacienți cu insuficiență cardiacă la care fibrilația atrială provoacă o agravare a simptomelor sau la care simptomele insuficienței cardiace nu au putut fi controlate medical. După cum sa indicat, 10% dintre pacienții din studiul AF-CHF au trecut de la controlul frecvenței la controlul ritmului din cauza agravării insuficienței cardiace. În plus, pacienții cu disfuncție diastolică nu au fost incluși în acest studiu, iar menținerea ritmului sinusal poate avea o importanță mai mare la acești pacienți. Prin urmare, deși controlul ritmului cu anticoagulare este o abordare acceptabilă pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială la care simptomele insuficienței cardiace sunt stabile și controlate, controlul ritmului poate fi necesar pentru pacienții la care simptomele insuficienței cardiace se agravează sau continuă în ciuda controlului

adecvat al frecvenţei. Acest lucru poate fi mai frecvent cazul la pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică sau disfuncţie sistolică foarte severă.

Controlul ritmului

O strategie de control al ritmului presupune doi paşi. Primul este conversia fibrilaţiei atriale în ritm sinusal, iar al doilea este prevenirea recurenţei fibrilaţiei atriale. Conversia fibrilaţiei atriale în ritm sinusal nu se realizează frecvent cu medicamente antiaritmice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă; ca urmare, cardioversia electrică este adesea necesară. Orientările Colegiului American de Cardiologie (ACC), Asociaţia Americană a Inimii (AHA) şi Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) recomandă amiodarona şi dofetilida ca medicamente de elecţie pentru menţinerea ritmului sinusal la pacienţii cu fibrilaţie atrială; cu toate acestea, aceste medicamente pot creşte probabilitatea conversiei spontane la ritm sinusal, în comparaţie cu placebo.48a

Amiodarona şi dofetilida sunt recomandate ca agenţi eficienţi şi siguri pentru prevenirea fibrilaţiei atriale odată ce ritmul sinusal a fost restabilit. Deşi nici amiodarona, nici dofetilida nu s-a dovedit a reduce mortalitatea în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, acestea nu cresc mortalitatea şi sunt sigure; torsada vârfurilor este rar întâlnită la terapia cu amiodarona, iar incidenţa acesteia a fost de 3,3% cu dofetilidă, aşa cum a raportat studiul DIAMOND-CHF.49 Cu toate acestea, amiodarona este asociată cu un risc de bradicardie simptomatică care poate necesita întreruperea tratamentului.

de digoxină sau p-blocante sau implantarea unui stimulator cardiac permanent. Cu toate acestea, amiodarona este preferată atunci când prevenirea fibrilaţiei atriale este indicată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă; dofetilida este un agent alternativ. Sotalolul poate fi utilizat, dar cu prudenţă şi reevaluare atentă a pacientului.

Deşi izolarea venei pulmonare cu ablaţie cu radiofrecvenţă a fost raportată a fi o terapie eficientă pentru prevenirea fibrilaţiei atriale intermitente, este mai puţin eficientă la pacienţii cu fibrilaţie atrială permanentă, iar rolul său la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, disfuncţie ventriculară stângă şi mărire marcată a atriului stâng este incert, deoarece doar câteva studii mici au fost efectuate şi nu există acelaşi grup de urmărire. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă au adesea fibrilaţie atrială permanentă, precum şi dilatare semnificativă a atriului stâng, fibroză şi remodelare electrică şi mecanică; prin urmare, rolul acestei proceduri nu este bine stabilit.

Controlul ratei

Atunci când fibrilaţia atrială trebuie menţinută ca ritm de bază, anticoagularea şi controlul frecvenţei sunt esenţiale, ca la pacienţii fără insuficienţă cardiacă; cu toate acestea, anticoagularea este subutilizată la această populaţie. De exemplu, într-un studiu pe 2093 de pacienţi cu vârsta de 65 de ani sau peste cu insuficienţă cardiacă şi fibrilaţie atrială, doar 20% au primit terapie cu un anticoagulant oral.50

La pacienţii cu fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă decompensată, digoxina este adesea medicamentul iniţial utilizat pentru controlul ratei, deoarece activitatea sa inotropă pozitivă poate, de asemenea, ameliora simptomele insuficienţei cardiace. La unii pacienţi, digoxina poate duce la conversia fibrilaţiei atriale în ritm sinusal. Cu toate acestea, digoxina este adesea ineficientă atunci când este utilizată singură, în special la pacienţii cu insuficienţă cardiacă la care activitatea simpatică este crescută. Astfel, terapia combinată cu un p-blocant (odată ce este atinsă compensarea) sau, mai puţin preferabil, un blocant al canalelor de calciu este adesea necesară. La pacienţii cu fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă compensată, p-blocantele sunt adesea terapia iniţială pentru controlul frecvenţei şi se adaugă digoxină sau un blocant al canalelor de calciu dacă controlul frecvenţei cardiace nu este adecvat doar cu un p-blocant. Dacă medicamentele sunt ineficiente sau slab tolerate, se poate folosi o strategie de ablaţie şi stimulare.

ARITMIILE VENTRICULARE

Peste 80% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă cauzată de disfuncţie sistolică prezintă aritmii ventriculare frecvente şi complexe, după cum se documentează în monitorizarea Holter, şi aproape 50%

demonstrează curse de tahicardie ventriculară nesusţinută (NSVT). Frecvenţa aritmiei pare să fie legată de severitatea, dar nu şi de tipul bolii cardiace subiacente. Poate fi corelat cu dimensiunea cavităţii ventriculare.

Aritmia ventriculară, inclusiv complexele ventriculare premature (PVC) şi NSVT, este de asemenea frecventă la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică. Într-un studiu comunitar pe 178 de pacienţi cu cardiomiopatie hipertrofică care au fost supuşi monitorizării Holter ambulatorie, PVC-urile au fost prezente în 88%, cuplele au fost prezente în 42% şi NSVT a fost prezentă în 31%.51 Prezenţa NSVT a fost asociată cu grade mai mari de hipertrofie ventriculară stângă şi simptome de clasa funcţională III sau IV NYHA.

Aritmiile ventriculare pot fi asimptomatice sau însoţite de simptome precum palpitaţii, ameţeli, presincopă sau sincopă şi o agravare a insuficienţei cardiace. O preocupare deosebită este asocierea aritmiei ventriculare cu tahicardia ventriculară susţinută şi fibrilaţia ventriculară, mecanismele uzuale pentru moartea subită cardiacă (SCD).

Cauzele aritmiilor ventriculare în insuficienţa cardiacă

Factori multipli sunt responsabili pentru frecvenţa aritmiilor ventriculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi cardiomiopatie.

Boala structurală de bază

Hipertrofia miocardică extinsă, afectarea şi fibroza sau pierderea cuplării celulă-celulă la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă oferă condiţiile adecvate pentru anizotropie şi reintrare, mecanism considerat a fi responsabil pentru majoritatea aritmiilor ventriculare.

Alte mecanisme ale inimii în deficienţă joacă un rol, inclusiv remodelarea canalelor ionice, proteinele de manipulare a calciului şi proteinele legate de joncţiunea decalată.52 La pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică, un factor suplimentar este tulburarea miocitelor.

Un mecanism focal, care rezultă probabil dintr-un focar ectopic sau dintr-o activitate declanşată care decurge fie din postdepolarizări precoce, fie întârziate, poate contribui, de asemenea, la aritmia ventriculară la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică.

Repolarizarea miocardică este alterată în insuficienţa cardiacă, independent de cauza cardiomiopatiei. Acesta este în primul rând rezultatul unor anomalii ale curentului de potasiu tranzitoriu, independent de calciu, şi curentului de potasiu al redresorului spre interior. Dezvoltarea eterogenităţii spaţiale în repolarizare se manifestă pe ECG de suprafaţă, care poate prezenta o dispersie QT crescută sau fluctuaţie bătăi la bătăi în intervalul QT. Anomaliile repolarizării pot fi asociate cu un potenţial de tahicardie ventriculară polimorfă şi fibrilaţie ventriculară.

Factori mecanici

Factorii mecanici ai aritmiilor ventriculare, care pot modifica proprietăţile electrofiziologice ale ţesutului miocardic în insuficienţa cardiacă, includ creşterea tensiunii de perete şi dilatarea ventriculului stâng; aceasta a fost numită „feedback electromecanic”.53-54 Într-un model animal de cardiomiopatie dilatată, refractaritatea şi durata potenţialului de acţiune au fost prelungite semnificativ fără modificarea timpilor de conducere. Încărcarea suplimentară a volumului a dus la o prelungire suplimentară a acestor parametri.

Deoarece regiunile inimii au funcţii mecanice diferite, feedback-ul electromecanic poate duce la o creştere a dispersiei duratei potenţialului de acţiune şi la recuperarea membranei. În plus, feedback-ul electromecanic scade în magnitudine pe măsură ce ritmul cardiac la starea de echilibru creşte. Acest lucru poate avea implicaţii în stabilirea unor PVC frecvente, deoarece apariţia unor intervale scurte şi lungi de la bătaie la bătaie poate spori dispersia recuperării.

Dilatarea ventriculului stâng şi creşterea dimensiunii ventriculului stâng pot creşte incidenţa aritmiilor. De exemplu, în studiul SOLVD pe 311 pacienţi, a existat o corelaţie directă între volumul telediastolic al ventriculului stâng şi prevalenţa aritmiei ventriculare (Figura 53-5).54

Factori neurohormonali

Insuficienţa cardiacă are ca rezultat activarea sistemului nervos simpatic şi a sistemului renină-angiotensină. Markerii pentru activarea simpatică şi retragerea tonusului parasimpatic includ creşterea frecvenţei cardiace, variabilitatea redusă a frecvenţei cardiace şi sensibilitatea baroreceptorului scăzut. Un studiu a demonstrat că scăderea sensibilităţii baroreceptorilor a fost asociată cu prezenţa NSVT (odds ratio = 3,8); în prezenţa unei presiuni mari capilare pulmonare (un indice indirect al întinderii ventriculare stângi sau al stresului peretelui), cota cotelor pentru NSVT a crescut la 6,5,55 Această

observaţie sugerează un efect sinergic al dezechilibrului sistemului autonom şi al întinderii ventriculare stângi în predispunerea la aritmia ventriculară.

Activarea neuroumorală poate promova aritmogeneza printr-o varietate de mecanisme:

Catecolaminele au efecte directe asupra proprietăţilor electrofiziologice ale miocardului, sporind astfel aritmogenitatea; acestea includ creşterea automatităţii şi a activităţii declanşate şi o alterare a conducerii şi refractarităţii, care pot promova reintrarea.

Angiotensina II poate promova indirect aritmia prin pierderea de potasiu şi magneziu în urină. De asemenea, poate potenţa efectele sistemului nervos simpatic prin acţiuni centrale sau periferice. Mai mult, poate promova remodelarea ventriculară stângă şi fibroza, care sporesc potenţialul de aritmie.

Sistemele simpatic şi renină-angiotensină pot fi aritmogene deoarece vasoconstricţia asociată modifică condiţiile de încărcare, afectând stresul peretelui şi factorii mecanici.

**FIGURA 53-5 Incidenţa bătăilor premature ventriculare (VPB) şi a tahicardiei ventriculare nesusţinute (NSVT) la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă creşte pe măsură ce ventriculul stâng (şi astfel volumul diastolic) devine mai mare. (Din Koilpillai C, Quinones MA, Greenberg B, et al. Relaţia dintre dimensiunea şi funcţia ventriculară cu starea insuficienţei cardiace şi ventriculară**

disritmie la pacienţii cu disfuncţie severă a ventriculului stâng. Am J Cardiol 1996;77:606.)

Cardiomiopatia dilatată idiopatică poate fi asociată cu distribuţia neomogenă a fibrelor simpatice, iar regiunile cu necroză şi cicatrici dense prezintă denervare miocardică. Aceasta, la rândul său, poate duce la hipersensibilitate la denervare, cu sensibilitate crescută la catecolaminele circulante. În schimb, alte regiuni ale miocardului pot prezenta o creştere a inervaţiei simpatice, posibil ca rezultat al încolţirii nervoase legate de leziuni.56

Autoanticorpi împotriva receptorilor [31-adrenergici pot fi detectaţi la până la 50% dintre pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Un subgrup de astfel de autoanticorpi exercită activitate simpatomimetică, parţial ca urmare a creşterii producţiei de adenozin monofosfat ciclic. Aceşti autoanticorpi pot fi strâns asociaţi cu aritmii ventriculare grave; într-un studiu, ei au fost predictori independenţi ai SCD.57

Anomalii electrolitice

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă prezintă adesea anomalii electrolitice, în special hipokaliemie şi hipomagnezemie induse de diuretice, care pot fi direct aritmogene şi asociate cu o incidenţă mai mare a SCD. În plus, stimularea receptorilor |32 prin circulaţia adrenalinei poate scădea temporar concentraţia de potasiu în plasmă prin îmbunătăţirea pătrunderii potasiului în celule.

Hipokaliemia şi posibil hipomagnezemia pot fi direct aritmogene, contribuind la repolarizarea anormală şi potenţarea efectelor aritmogene ale catecolaminelor, digitalicelor sau agenţilor antiaritmici.

Ischemie

Ischemia silentioasa sau evidenta poate duce la alterarea proprietatilor electrofiziologice miocardice, inclusiv modificari regionale ale conducerii si refractarii si automatism sporit. Hipokaliemia, nivelurile crescute de catecolamine, digitalice şi agenţii antiaritmici pot intensifica şi mai mult aceste modificări. Rolul ischemiei, cauzată de un eveniment coronarian acut, în provocarea MSC a fost sugerat de un studiu de autopsie pe 171 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă.58 La pacienţii cu boală coronariană semnificativă a fost găsit un tromb coronarian acut la 54% care au murit subit şi la 32% care au murit din cauza insuficienţei miocardice, deşi nu fusese diagnosticat clinic înainte de moarte un eveniment coronarian acut. În schimb, un tromb coronarian acut a fost mai puţin frecvent la cei fără boală coronariană, prezent la 5% dintre cei care au murit subit şi prezent la 10% dintre cei care au murit din cauza insuficienţei cardiace.

Droguri

Unele dintre medicamentele utilizate pentru tratarea insuficienţei cardiace pot precipita direct sau indirect aritmia.

**Inhibitori de fosfodiesteraza. Inhibitorii de fosfodiesteraza sunt agenţi inotropi pozitivi care sunt disponibili numai pentru utilizare intravenoasă. Aceste medicamente cresc concentraţia intracelulară de calciu, ceea ce poate creşte nivelurile de adenozin monofosfat ciclic şi poate precipita postdepolarizările, ducând la declanşarea activităţii. De asemenea, pot exacerba aritmiile ventriculare prin inducerea ischemiei. Mai multe studii au arătat că un astfel de agent, milrinona, a crescut frecvenţa tuturor formelor de aritmie spontană. Într-un studiu de supravieţuire pe termen lung (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation [PROMISE]), milrinona a fost asociată cu un exces de 20% în mortalitate în comparaţie cu placebo.59**

**Medicamente simpatomimetice. Studiile cu agenţi simpatomimetici dobutamina, pirbuterol, salbutamol şi xamoterol au demonstrat o frecvenţă crescută a aritmiilor ventriculare, rate crescute de mortalitate sau ambele. Utilizarea medicamentelor simpatomimetice este, de asemenea, asociată cu o incidenţă crescută a spitalizării pentru aritmie, în special fibrilaţie atrială, tahicardie ventriculară şi fibrilaţie ventriculară.**

**Digoxină. Au existat date contradictorii despre efectele digoxinei asupra frecvenţei şi semnificaţiei clinice a aritmiilor în insuficienţa cardiacă. Studii relativ mari şi bine controlate au arătat că digoxina nu a afectat semnificativ frecvenţa aritmiilor ventriculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.60 În schimb, mai multe, dar nu toate, studiile retrospective la pacienţii cu insuficienţă cardiacă după un infarct miocardic acut au evidenţiat o mortalitate excesivă în rândul pacienţilor care prezentau aritmii ventriculare complexe care au fost trataţi cu investigaţia digitală DIG61 eficacitatea digoxinei în insuficienţa cardiacă la aproximativ 6800 de pacienţi; digoxina a fost asociată cu o creştere a mortalităţii cardiace care nu este legată de insuficienţa cardiacă congestivă, care a inclus o tendinţă de creştere a mortalităţii prin aritmie. astfel, nu a existat niciun efect asupra supravieţuirii globale a pacientului.**

Mortalitatea prin moarte subită cardiacă în insuficienţă cardiacă

Rata mortalităţii prin insuficienţă cardiacă este mare. În Framingham Heart Study, ratele mortalităţii pe 4 ani au fost de 62% în rândul bărbaţilor şi 42% în rândul femeilor.62 Rata mortalităţii este legată de severitatea insuficienţei cardiace; în studiul Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS), de exemplu, pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa IV NYHA au avut o rată a mortalităţii pe 1 an de 52% (Figura 53-6).63

Aproximativ 50% până la 60% dintre decesele cauzate de insuficienţă cardiacă sunt cauzate de SCD sau SCD neaşteptate în timpul episoadelor de agravare clinică a insuficienţei cardiace şi sunt cel mai adesea atribuite unei tahiaritmii ventriculare, adesea tahicardiei ventriculare care degenerează în fibrilaţie ventriculară. Bradiaritmiile sunt mai puţin frecvente şi sunt responsabile de MSC în 5% până la 33% din cazuri; este mai frecventă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă mai avansată (clasa III sau IV NYHA).64 Cu toate acestea, diferenţa dintre o cauză de deces aritmică de una nearitmică este adesea dificilă. O problemă cu atribuirea morţii aritmiei este lipsa de relaţie între SCD aparentă şi severitatea insuficienţei cardiace. În ciuda unei frecvenţe crescute

**FIGURA 53-6 Rata de supravieţuire variază semnificativ în funcţie de clasa funcţională New York Heart Association (NYHA), de la 81% la 4 ani la pacienţii asimptomatici (clasa I NYHA) până la 36% la 1 an la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa IV NYHA. (Date de la investigatorii SOLVD: Efectul enalaprilului asupra mortalităţii şi dezvoltării insuficienţei cardiace la pacienţii asimptomatici cu fracţie de ejecţie ventriculară stângă redusă. N Engl J Med 1 992;327:685; Date de la investigatorii SOLVD: Efectul enalaprilului asupra supravieţuirii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă redusă a ventriculului stâng. 1991; 325:293 şi Date de la CONSENSUS Trial Study Group: Efectele enalaprilului asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă severă.**

a aritmiilor ventriculare cu agravarea insuficienţei cardiace şi disfuncţie ventriculară stângă, procentul de SCD scade. De exemplu, într-un studiu, ratele mortalităţii pe 1 an au fost de 29% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă de clasa III şi 53% dintre cei cu insuficienţă cardiacă de clasa IV; cu toate acestea, SCD a fost responsabil pentru 61%, respectiv 21% din decese.65

Evaluarea riscului pentru moartea subită cardiacă

la Pacienţii cu insuficienţă cardiacă

Au fost utilizate o serie de metode invazive şi neinvazive pentru a identifica pacientul cu insuficienţă cardiacă care prezintă risc de MSC. Din păcate, nici un singur factor nu este foarte predictiv pentru o aritmie fatală. Mai mult, acurateţea acestor metode poate fi legată de cauza cardiomiopatiei (ischemică versus nonischemică).

Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng

Cardiomiopatia dilatativă se caracterizează printr-o reducere variabilă a FEVS, a cărei evaluare este probabil testul funcţiei cardiace cel mai frecvent efectuat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Nu există o relaţie previzibilă între simptome sau toleranţa la efort şi FEVS. Cu toate acestea, supravieţuirea este în general redusă la pacienţii cu FEVS mai scăzută.66 De exemplu, în studiile SOLVD şi registrul de 1172 de pacienţi cu o ecocardiogramă obţinută la momentul iniţial şi la 1 an, FEVS mai mică de 35% a fost asociată cu o creştere a mortalităţii de toate cauzele (raportul de risc = 1,8) (Figura 53-7 a fost asociată cu o reducere în deviaţia standard cu o reducere în deviaţia standard). creşteri ale mortalităţii de toate cauzele (raportul de risc = 1,62) şi ale spitalizării cardiovasculare (raportul de risc = 1,59). În Marburg Cardiomyopathy Study, riscul de aritmie a fost evaluat prospectiv la 343 de pacienţi cu cardiomiopatie dilatată idiopatică, care au fost monitorizaţi timp de 52 de luni.67 Conform unei analize multivariate, FEVS a fost singurul predictor semnificativ al riscului de aritmie la pacienţii cu ritm sinusal (raportul de risc = 10% scădere a FE; .0001). La pacienţii cu fibrilaţie atrială, FEVS şi absenţa terapiei cu p-blocante au fost singurii predictori semnificativi de risc. Un alt studiu pe 554 de pacienţi a evidenţiat prin analiză multivariată că numai clasele NYHA III şi IV şi FEVS mai mici de 67 decât 30% au fost asociate cu un risc mai mare de moarte subită cardiacă.

**FIGURA 53-7 În Studiile de disfuncţie ventriculară stângă (SOLVD) şi registrul SOLVD de 1172 de pacienţi, o fracţie de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) mai mică de 35% a fost asociată cu rate crescute ale mortalităţii de toate cauzele (raportul de risc = 1,8, în comparaţie cu FEVS ~ 35,012 P = 35,012%). (De la Quinones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, et al. Predictorii ecocardiografici ai rezultatului clinic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă înscrişi în registrul şi studiile SOLVD: semnificaţia hipertrofiei ventriculare stângi. J Am Coll Cardiol 2000;35:1237.)**

Aritmie ventriculară

PVC şi NSVT sunt observate la 80% până la 90% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă cauzată de cardiomiopatie. Există încă controverse cu privire la semnificaţia prognostică a aritmiilor ventriculare asimptomatice, în special NSVT, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Este posibil ca semnificaţia prognostică a PVC-urilor şi NSVT să varieze în funcţie de cauza cardiomiopatiei. La pacienţii cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă cauzată de cardiomiopatie ischemică, NSVT şi PVC sunt asociate cu un risc crescut de MSC. Legătura dintre NSVT şi SCD este cea mai convingătoare după infarctul miocardic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă; aceşti pacienţi au cea mai mare incidenţă a MSC în primul an după un infarct miocardic acut.

În schimb, aceste aritmii nu par predictive de SCD în cardiomiopatia nonischemică, deşi datele sunt contradictorii. De exemplu, Marburg Cardiomyopathy Study a arătat că prezenţa NSVT la monitorizarea Holter a fost asociată cu o tendinţă nesemnificativă către un risc mai mare de aritmie (raportul de risc = 1,7; P = 0,11).67 Cu toate acestea, acest studiu a arătat că durata curselor NSVT, dar nu şi rata, era predictivă pentru rezultat. Incidenţa evenimentelor aritmice majore la pacienţii fără NSVT, la cei cu NSVT de 5 până la 9 bătăi şi la cei cu NSVT de peste 10 bătăi au fost de 2%, 5% şi, respectiv, 10% pe an. În schimb, un alt studiu pe 355 de pacienţi cu cardiomiopatie dilatată a demonstrat că NSVT evidentă la monitorizarea ambulatorie a fost un predictor independent al mortalităţii (raportul de risc = 1,63; P = 0,02).68 Alte constatări ale monitorizării ambulatorie care au fost predictive ale riscului au inclus frecvenţa cardiacă medie şi intervalul frecvenţei cardiace. O meta-analiză a 11 studii de prognostic care au implicat mai mult de 100 de pacienţi per studiu a relevat faptul că NSVT a contribuit semnificativ la predicţia MSC la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă, iar această contribuţie a fost independentă de FEVS (Figura 53-8).

NSVT este predictivă pentru MSC la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică.70 Într-un studiu pe 531 de pacienţi cu cardiomiopatie hipertrofică, 19,6% au prezentat NSVT.70 Prezenţa NSVT a fost asociată cu un risc crescut de moarte subită cardiacă, în special la pacienţii mai tineri. Odds ratio de SCD pentru pacienţii cu vârsta de 30 de ani sau mai tineri cu NSVT a fost de 4,35, în comparaţie cu 2,16 la cei peste 30 de ani. Nu a existat nicio relaţie între durata, frecvenţa şi rata episoadelor de NSVT şi prognostic la orice vârstă.

Utilizarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng şi a tahicardiei ventriculare nesusţinute ca predictori ai supravieţuirii

Utilizarea doar a unui predictor univariat, cum ar fi FEVS sau NSVT pentru a estima supravieţuirea la pacientul individual nu dă o precizie predictivă ridicată. Este posibil ca predicţia riscului să poată fi îmbunătăţită atunci când descoperirea NSVT la monitorizarea ambulatorie este combinată cu măsuri ale funcţiei ventriculare stângi (Figura 53-9). Această problemă a fost abordată într-un studiu pe 202 pacienţi cu cardiomiopatie idiopatică şi fără antecedente de tahicardie ventriculară susţinută, care au fost supuşi monitorizării ambulatorie, ecocardiografie şi electrocardiografie cu medie a semnalului şi au fost monitorizaţi timp de 32 de luni. evenimente aritmice. Combinaţia dintre un diametru end-

diastolic al ventriculului stâng de 70 mm sau mai mult şi NSVT a fost asociată cu un risc de 14,3 ori, iar combinaţia de NSVT şi FEVS de 30% sau mai puţin a crescut riscul de 14,6 ori; sensibilitatea, specificitatea şi valorile predictive pozitive şi negative au fost de 59%, 84%, 40% şi, respectiv, 92%.

**FIGURA 53-9 Prezenţa atât a tahicardiei ventriculare nesusţinute (NSVT) pe un monitor ambulator, cât şi a unei fracţiuni de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) scăzută este asociată cu mortalitatea aritmică după infarctul miocardic acut. Rata mortalităţii este cea mai mare în rândul pacienţilor atât cu NSVT, cât şi cu o FEVS scăzută. (De la Multicenter Postinfarction Research Group: Risk stratification and survival after myocardial infarct. N Engl J Med 1983;309:331.)**

Testare electrofiziologică

O serie de investigatori au evaluat rolul studiului electrofiziologic în selectarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi aritmii ventriculare care prezintă un risc crescut de MSC şi care ar putea beneficia de terapie profilactică.72 În general, majoritatea nu au găsit că studiul electrofiziologic este util pentru identificarea pacienţilor cu risc, în special cei cu cardiomiopatie nonischemică. Cu toate acestea, studiile sunt viciate în diferite moduri, inclusiv designul studiului retrospectiv, terapia farmacologică nerandomizată şi definiţia inconsecventă a tahicardiei ventriculare induse; aceste defecte fac imposibile concluziile semnificative.

Un studiu, Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) - care a implicat 704 de pacienţi cu boală coronariană şi cu sau fără infarct miocardic la distanţă, NSVT asimptomatic, FEVS de 40% sau mai puţin - a demonstrat că rata de inductibilitate a fost mai mare la pacienţii cu antecedente de miocardie şi cu un număr în creştere de boală coronariană şi cu un număr în creştere progresiv de infarcte coronariene şi la bărbaţi. de defecte fixe de taliu; această rată a fost mai mică la pacienţii care au suferit o intervenţie chirurgicală bypass anterioară şi au avut boală cardiacă noncoronariană.72 Deşi aceste asocieri au fost semnificative statistic, acurateţea în discriminarea pacienţilor cu şi fără tahicardie ventriculară monomorfă susţinută inductibilă a fost doar modestă.

În concluzie, nicio dată nu sugerează încă că studiul electrofiziologic poate identifica pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică, insuficienţă cardiacă şi aritmie ventriculară care prezintă risc de MSC. Rezultatele MUSTT sugerează că studiul electrofiziologic poate avea un rol în stratificarea riscului la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică, în special cei cu un infarct miocardic anterior şi disfuncţie ventriculară stângă.

Studiul electrofiziologic poate avea un rol în stabilirea aritmiei ca cauză a sincopei sau a palpitaţiilor inexplicabile la pacienţii cu cardiomiopatie, în stabilirea tahicardiei

ventriculare ca mecanism al unei tahicardii complexe larg sau în localizarea locului de origine a tahicardiei ventriculare înainte de ablaţia cu radiofrecvenţă.

Electrocardiografie medie a semnalului

S-a sugerat că electrocardiografia cu media semnalului este o metodă neinvazivă utilă pentru selectarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, cardiomiopatie şi aritmii ventriculare care prezintă un risc ridicat de MSC. La pacienţii cu boală cardiacă ischemică, se crede că potenţialele tardive ale SAECG reprezintă zone de conducere subendocardică întârziată sau lentă. SAECG este un predictor al SCD şi al tahicardiei ventriculare susţinute la pacienţii după infarct miocardic, independent de funcţia ventriculului stâng, activitatea ectopică ventriculară şi anomaliile hemodinamice tranzitorii. SAECG a fost de asemenea evaluat la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică; rolul său predictiv în acest cadru este mai puţin sigur.73

Un grup de lucru al ACC a concluzionat că SAECG poate fi valoros în îngrijirea clinică a pacienţilor cu cardiomiopatie dilatativă, dar a sugerat că sunt necesare dovezi suplimentare de susţinere înainte ca electrocardiografia cu medie de semnal să poată fi recomandată la aceşti pacienţi.

Dispersia QT

Dispersia QT sau JT, măsurată ca variabilitate între derivaţii a intervalelor QT sau JT pe ECG de suprafaţă, este o măsură indirectă a neomogenităţii repolarizării miocardice. A fost asociat cu un risc crescut pentru un eveniment aritmic şi MSC la pacienţii cu infarct miocardic recent şi cu sindromul QT lung congenital. Deşi dispersia QT este crescută la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cauzată de cardiomiopatie dilatativă idiopatică care au avut un eveniment aritmic, rolul acesteia în prezicerea riscului de MSC la aceşti pacienţi este incert deoarece rezultatele studiilor sunt contradictorii.74

Variabilitatea ritmului cardiac

Măsurătorile variabilităţii frecvenţei cardiace oferă o metodă simplă pentru evaluarea stării sistemului nervos parasimpatic şi simpatic şi pentru prezicerea evenimentelor cardiovasculare, în special moartea cardiacă şi tahiaritmiile ventriculare susţinute la pacienţii cu boală coronariană. Deşi datele anterioare sugerau că variabilitatea frecvenţei cardiace poate avea valoare predictivă în cardiomiopatia dilatată şi insuficienţa cardiacă75, mai multe studii mai recente nu au demonstrat că această tehnică este valoroasă.76 Cu toate acestea, Defibrilators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) a 274 de pacienţi cu o insuficienţă cardiacă non-ischemică au arătat că pacienţii cu risc cardiac non-ischemic au identificat o variabilitate cardiacă cu risc scăzut de cardiomiopatie. prognostic excelent (0% la 3 ani, în comparaţie cu 7% până la 10% când variabilitatea ritmului cardiac a fost absentă).77

Alternative de repolarizare (undă T).

Repolarizarea, sau unda T, alternans este o variabilitate în timpul sau structura repolarizării care apare în bătăi alternative pe ECG de suprafaţă; Unda T alternans este asociată cu eterogenitatea repolarizării. Cu toate acestea, alternanţele undei T de o magnitudine suficientă pentru a fi detectate vizual sunt mai puţin frecvente. Filtrarea şi analiza computerizate permit detectarea alternanţelor undei T la nivelul microvolţilor. O astfel de detecţie este atât sensibilă, cât şi specifică pentru prezicerea aritmiilor ventriculare la diferite grupuri de pacienţi.78

Rolul undei T alternans pentru prezicerea riscului de MSC la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este incert. Mai multe studii au arătat că este predictiv pentru riscul aritmic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cauzată de cardiomiopatie ischemică sau nonischemică. Un studiu a arătat că la 2 ani, hazardul raportului pentru MSC sau o aritmie ventriculară susţinută nefatală a fost de 6,5 la pacienţii cu undă T alternantă anormală, în comparaţie cu pacienţii cu undă T alternans normale. profilaxia cu un cardioverterdefibrilator implantabil (ICD).80 S-a mai raportat că utilitatea sa prognostică este independentă de durata QRS. Poate fi mai bună decât durata QRS la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. De exemplu, într-un studiu modelat pe Multicenter Automatic Defibrilator Implantation Trial (MADIT) II, 177 de pacienţi au fost monitorizaţi timp de 20 de luni; hazardul pentru mortalitatea la 2 ani a fost de 4,8 pentru pacienţii cu undă T alternantă anormală şi 1,5 pentru cei cu o lăţime QRS mai mare de 120 msec.81 Rata de mortalitate actuarială a fost de 3,8% pentru o constatare normală a undei T alternans şi 12% pentru un complex QRS îngust.

În schimb, datele mai recente din studiul Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) au arătat că, printre 490 de pacienţi monitorizaţi pentru o medie de 30 de luni, nu a existat nicio diferenţă în ratele evenimentelor (SCD, fibrilaţie ventriculară sau tahicardie sau descărcare adecvată a ICD) între cei cu sau fără unda T alternantă sugerează că rezultatele studiului alternan nu sunt utile. pentru selectarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie ventriculară stângă ca candidaţi pentru un ICD.

Terapie farmacologică profilactică pentru a preveni moartea subită cardiacă

Rolul terapiei farmacologice profilactice de a preveni MSC şi de a prelungi viaţa la pacienţii cu risc crescut care au cardiomiopatie, insuficienţă cardiacă şi aritmie ventriculară asimptomatică este incert şi variază în funcţie de tipul de agent.

Efectul terapiilor pentru insuficienţă cardiacă asupra aritmiei

Mai multe medicamente care sunt utilizate pentru a trata insuficienţa cardiacă pot afecta incidenţa aritmiilor şi pot reduce incidenţa SCD.

**0-blocante. P-blocantele reduc incidenţa MSC în perioada imediat postinfarct, iar acest beneficiu este cel mai marcat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. O serie de studii au arătat că p-blocantele îmbunătăţesc semnificativ supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Acest efect benefic rezultă în parte dintr-o reducere a aritmiilor ventriculare şi a SCD. În studiul de intervenţie randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF) de 3991 de pacienţi cu**

**insuficienţă cardiacă de clasa II până la IV şi FEVS de 40% sau mai mică, au existat semnificativ mai puţine evenimente SCD în rândul pacienţilor trataţi cu metoprolol (3,9%) decât în rândul celor trataţi cu placebo (6,6%); cu toate acestea, odată cu creşterea severităţii insuficienţei cardiace, proporţia de MSC a scăzut, în timp ce decesele datorate insuficienţei cardiace a crescut.83 În Studiul BIsoprolol pentru insuficienţă cardiacă (CIBIS)-II, beneficiul de supravieţuire cu bisoprolol s-a reflectat în primul rând printr-o reducere a MSC (3,6% faţă de 6,3%, cu doar puţine tendinţe pentru insuficienţa cardiacă4, cu tendinţe nesemnificative48). În studiul Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS), pacienţii cărora li sa administrat carvedilol au prezentat o reducere semnificativă a incidenţei tahicardiei ventriculare şi a SCD.85**

Mecanismul precis al protecţiei p-blocantelor este neclar, dar efectul antisimpatic este aproape sigur important:

**P-blocantele blochează efectul catecolaminelor circulante, care sunt crescute la pacienţii cu cardiomiopatie şi au efecte dăunătoare directe asupra miocardului ventricular.**

Expunerea pe termen lung la catecolamine determină o reducere a densităţii şi a răspunsului la agonişti p-adrenergici ca urmare a desensibilizării receptorului p. P-blocantele au ca rezultat reglarea în sus a receptorilor p.

Vasoconstricţia indusă de norepinefrină creşte postîncărcarea, o modificare care favorizează rata de progresie a disfuncţiei cardiace.

**P-blocantele au un efect benefic asupra remodelării ventriculului stâng şi pot scădea volumul final sistolic şi telediastolic al ventriculului stâng.**

Disfuncţia diastolică este una dintre constatările prognostice adverse la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. P-blocantele pot îmbunătăţi funcţia diastolică în asociere cu o reducere a presiunii end-diastolice din ventricul stâng.

În timpul dezvoltării insuficienţei cardiace, activarea adrenergică contribuie la creşterea expresiei miocardice a citokinelor inflamatorii; P-blocarea poate reduce expresia genelor miocardice şi producţia de proteine a unora dintre aceste citokine, atenuând astfel dilatarea ventriculului stâng şi disfuncţia sistolică.

**Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei. Efectul inhibitorilor ECA şi al BRA asupra aritmiilor ventriculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă rămâne controversat. Deşi aceşti agenţi reduc mortalitatea, unele studii, cum ar fi CONSENSUS, SOLVD şi Survival And Ventricular Enlargement (SAVE), au arătat că beneficiul de supravieţuire a rezultat în principal din progresia încetinită a insuficienţei cardiace, cu o reducere mică sau deloc a SCD. Eficacitatea (AIRE), a arătat o reducere semnificativă a SCD.87**

O meta-analiză a studiilor care au implicat 15.104 pacienţi în decurs de 14 zile de la un infarct miocardic acut a arătat că terapia cu inhibitori ai ECA a redus modest, dar semnificativ, riscul de MSC (odds ratio = 0,80; beneficiu absolut ~ 1,4%).88

ARB-urile par a fi la fel de benefice ca şi inhibitorii ECA, sau poate puţin mai puţin, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, deşi datele sunt limitate.

**Spironolactona. S-a raportat că spironolactona, un antagonist al aldosteronului, reduce frecvenţa PVC-urilor şi NSVT.89 Efectul benefic al acestui medicament a fost observat în studiul Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată; spironolactona a redus semnificativ mortalitatea globală (35% faţă de 46% pentru placebo), inclusiv o reducere cu 29% a morţii subite cardiace (P = 0,02).90 Beneficiul spironolactonei a fost evident la 3 luni şi a persistat pe durata de 2 ani a studiului. O reducere a SCD a fost raportată, de asemenea, în Studiul de eficacitate şi supravieţuire a insuficienţei cardiace post-infarctul miocardic Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarct (EPHESUS) (risc relativ = 0,79; P = 0,03).91 Beneficiul acestor agenţi poate apărea dintr-o reducere a efectului aldosteronului asupra inimii sau menţinerea unei concentraţii mai mari de potasiu seric.**

**Statine. Deşi efectul benefic al statinelor la pacienţii cu cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă este incert, datele sugerează că acestea pot îmbunătăţi supravieţuirea. Efectul acestor agenţi asupra MSC la pacienţii cu cardiomiopatie neischemică a fost sugerat de studiul DEFINITE.92 Pacienţii trataţi cu o statină au avut rate semnificativ mai mici de moarte subită cardiacă aritmică (0,9%) şi mortalitate totală (4,5%) decât cei netrataţi cu o statină (5,2% şi respectiv 18,4%). Date similare au fost raportate de la pacienţii înscrişi în studiul MADIT II.93 Ratele cumulate de descărcare a ICD pentru tahicardie ventriculară şi fibrilaţie ventriculară sau moarte cardiacă au fost semnificativ reduse la pacienţii care au luat statine timp de 90% sau mai mult, în comparaţie cu cei care au luat statine mai rar. Rapoartele de risc pentru utilizarea statinei faţă de nicio utilizare de statine au fost 0,65 pentru tahicardia ventriculară şi fibrilaţia ventriculară şi 0,72 pentru moartea cardiacă.**

Terapie farmacologică cu agenţi antiaritmici

Studiile asupra medicamentelor antiaritmice au arătat că majoritatea acestor agenţi, atunci când sunt administraţi profilactic, nu prezintă niciun beneficiu pentru prevenirea MSC la pacienţii cu cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă. De exemplu, în studiul ALIVE, în care azimilida a fost evaluată la 3717 pacienţi cu cardiomiopatie ischemică, dintre care majoritatea prezentau insuficienţă cardiacă simptomatică94, azimilida nu a avut niciun efect asupra mortalităţii în comparaţie cu placebo. Dofetilida profilactică în studiul DIAMOND-CHF pe 1518 pacienţi cu insuficienţă cardiacă simptomatică nu a avut niciun efect asupra mortalităţii (41% faţă de 42% cu placebo).37

Pe lângă lipsa de eficacitate, există şi alte probleme legate de utilizarea acestor agenţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, ceea ce limitează utilizarea lor profilactică:

Medicamentele antiaritmice sunt mai puţin eficiente la pacienţii cu FEVS deprimată.95 În plus, studiile pe termen lung de supravieţuire la pacienţii trataţi cu medicamente antiaritmice identificate ca fiind eficiente pentru suprimarea aritmiei au arătat că insuficienţa cardiacă şi FEVS deprimată sunt predictori majori ai rezultatului advers.95

Activitatea farmacocinetică a medicamentelor antiaritmice este modificată semnificativ şi imprevizibil în prezenţa insuficienţei cardiace. Volumul de distribuţie este scăzut, ceea ce afectează doza administrată şi nivelul sanguin atins; metabolismul hepatic al acestor agenţi şi excreţia renală a medicamentului sau a metaboliţilor sunt afectate; iar timpul pentru atingerea unei stări de echilibru este prelungit, ceea ce poate duce la o creştere prematură a dozei de medicament şi, prin urmare, poate duce la niveluri excesive de medicament şi la toxicitate.

Majoritatea medicamentelor antiaritmice au unele efecte inotrope negative şi, la pacienţii cu funcţie ventriculară stângă redusă, pot precipita insuficienţa cardiacă.96

Agravarea aritmiei sau proaritmiei este o complicaţie a fiecăruia dintre medicamentele antiaritmice.34 Deşi acest efect advers grav este imprevizibil şi poate apărea la orice pacient, este mult mai frecvent la pacienţii cu cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă clinică.

**Terapie farmacologică cu Amiodarona. Amiodarona poate reduce incidenţa aritmiilor ventriculare, dar datele din două dintre cele mai mari studii — Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA) şi CHF-STAT — au fost contradictorii în ceea ce priveşte efectul său asupra supravieţuirii pacienţilor.97-98.**

***GESICA. Studiul GESICA a înrolat 516 pacienţi cu insuficienţă cardiacă avansată (clasele NYHA II până la IV şi FEVS < 35%), care a rezultat în principal din cardiomiopatie nonischemică şi NSVT. Pacienţii, care au primit monitorizare Holter de 24 de ore, au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi fie placebo, fie amiodarona.97 După o perioadă de urmărire de 2 ani, s-a observat o reducere cu 28% a mortalităţii totale la amiodarona, cu tendinţe favorabile observate pentru decesele clasificate ca fiind cauzate de insuficienţă cardiacă sau aritmie. Efectul benefic al amiodaronei a fost observat în primul rând la pacienţii cu o frecvenţă cardiacă iniţială de 90 sau mai multe bătăi pe minut. Dintre aceşti pacienţi, rata mortalităţii la 2 ani a fost mai mică cu tratamentul cu amiodaronă (38,4%) decât cu placebo (62,4%); au existat, de asemenea, reduceri ale SCD (19,7% vs. 10,7%, respectiv) şi ale decesului prin insuficienţă cardiacă progresivă (25,8% faţă de 18,0%, respectiv). Cu cât ritmul cardiac de bază a fost mai mare peste bătăi pe minut, cu atât mai mare a fost reducerea mortalităţii cu tratamentul cu amiodaronă. În schimb, când ritmul cardiac a fost de 90 de bătăi pe minut sau mai puţin, nu a existat nicio diferenţă de mortalitate între amiodaronă (44,8%) şi placebo (44,7%).***

***CHF-STAT. Studiul randomizat CHF-STAT a implicat 674 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă simptomatică (clasa II până la IV), cauzată în principal de cardiomiopatie ischemică, la care mărirea cardiacă a fost demonstrată pe ecocardiogramă sau radiografie toracică, FEVS a fost mai mică de 40% şi 10 sau mai multe PVC-uri pe oră au avut loc în timpul monitorizării ambulatorii sau scăderea PVC-ului a fost mai mare de 0%98. NSVST, amiodarona nu a îmbunătăţit supravieţuirea globală la 2 ani (69,4% faţă de 70,8% pentru placebo). De asemenea, nu a existat nicio diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte mortalitatea SCD (15% faţă de 19% cu placebo). A existat, totuşi, o reducere semnificativă de 46% a evenimentelor (evenimente cardiace sau spitalizare) în subgrupul de pacienţi cu cardiomiopatie nonischemică. Amiodarona nu a afectat moartea noncardică, inclusiv subgrupul cu boală pulmonară obstructivă cronică subiacentă.***

***SCD-HeFT Cel mai mare studiu de evaluare a rolului amiodaronei a fost SCD-HeFT, în care 2521 de pacienţi cu cardiomiopatie ischemică şi neischemică au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi un ICD (doar şoc cu o singură derivaţie), amiodarona sau placebo. După o perioadă medie de urmărire de 45,5 luni, mortalitatea nu a fost redusă prin terapia cu amiodarona (28%) în comparaţie cu placebo (29%; hazard ratio = 1,06).***

***Meta-analiză. Într-o meta-analiză a 13 studii randomizate cu amiodarona, care au inclus 6553 de pacienţi, au existat 5 studii care au implicat 1452 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă. În aceste studii, amiodarona a redus mortalitatea totală şi aritmia sau SCD la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu 17%, respectiv 23% (Figura 53-10).100 FEVS, clasa funcţională NYHA sau prezenţa aritmiilor asimptomatice la monitorizarea Holter nu au influenţat eficacitatea amiodaronei.***

Deşi rolul amiodaronei în prevenirea SCD sau a tahicardiei ventriculare nu este sigur, deoarece cercetătorii au raportat rezultate contradictorii, medicamentul reduce semnificativ rata tahicardiei ventriculare, făcând-o adesea stabil hemodinamic şi îmbunătăţind potenţialul de supravieţuire.

**FIGURA 53-10 Meta-analiză a studiilor randomizate care au implicat 6553 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă sau infarct miocardic recent. O meta-analiză a studiilor randomizate cu amiodarona care au implicat 6553 de pacienţi a indicat că au existat 1452 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă trataţi cu acest medicament. Amiodarona a redus mortalitatea totală şi aritmia sau MSC la acest grup de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cu 17%, respectiv 23%. Nu a existat nicio diferenţă în ceea ce priveşte efectul tratamentului între studiile postinfarct şi insuficienţa cardiacă congestivă. (De la Amiodarone Trials Meta-analysis Investigators: Effect of profilactic amiodarone on mortality after acut MI and in congestive heart failure: meta-analiză a datelor individuale de la 6500 de pacienţi în studii randomizate. Lancet 1997;350:1417.)**

**Terapie farmacologică cu dronedarona. Dronedarona este un medicament antiaritmic care are proprietăţi electrofiziologice similare cu cele ale amiodaronei. Cu toate acestea, nu conţine iod şi nu provoacă efecte secundare legate de iod. Într-un studiu, 627 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie ventriculară stângă severă au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi dronedaronă sau placebo.39 Studiul a fost oprit după o perioadă mediană de urmărire de 2 luni deoarece mortalitatea a crescut în rândul primitorilor de dronedaronă (8,1% vs. 3,8% pentru placebo; hazard ratio = 2,13 P); Creşterea mortalităţii a rezultat în principal din agravarea insuficienţei cardiace.**

**Utilizarea profilactică a unui cardiodefibrilator implantabil (Prevenţie primară) (vezi capitolul 47) Rolul ICD ca terapie profilactică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi cardiomiopatie, care prezintă un risc ridicat de MSC, a fost evaluat într-un număr de studii. Aceste studii au demonstrat că ICD, în comparaţie cu terapia medicamentoasă antiaritmică, reduce semnificativ mortalitatea la pacienţii cu risc crescut cu cardiomiopatie ischemică şi nonischemică.**

Studii în cardiomiopatie ischemică

ICD-urile au fost evaluate în mai multe studii de cardiomiopatie ischemică:

MADIT I a înrolat 196 de pacienţi asimptomatici cu un infarct miocardic anterior, o FEVS mai mică de 35%, dovezi de NSVT la monitorizare, un SAECG pozitiv şi tahicardie ventriculară monomorfă susţinută inductibilă care nu a răspuns la procainamidă intravenoasă. Pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi un ICD sau terapie convenţională.101 Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 27 de luni, au existat 15 decese în rândul pacienţilor cu ICD (11 din cauze cardiace) şi 39 de decese în rândul celor care au primit terapia convenţională (27 din cauze cardiace; pentru mortalitatea globală, hazard ratio = 0,46; P).

În MADIT II, 1232 de pacienţi cu infarct miocardic şi o FEVS de 30% sau mai mică au fost desemnaţi aleatoriu pentru a primi un ICD sau terapie convenţională; prezenţa NSVT nu a fost un criteriu de intrare, iar studiul electrofiziologic nu a fost efectuat.102 Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 20 de luni, ratele mortalităţii au fost semnificativ mai mici în rândul pacienţilor care au primit un ICD (14,2%) decât în rândul celor care au primit terapia convenţională (19,8%). Raportul de risc pentru riscul de deces din orice cauză la beneficiarii ICD, în comparaţie cu primitorii de terapie convenţională, a fost de 0,69 (P = 0,016). Efectul ICD asupra supravieţuirii a fost similar în analizele de subgrup stratificate în funcţie de vârstă, sex, FEVS, clasa NYHA şi intervalul QRS. Cu toate acestea, a existat o rată mai mare de spitalizare pentru insuficienţă cardiacă în rândul beneficiarilor ICD (20%) decât în rândul beneficiarilor de terapie convenţională (15%).

MUSTT a înrolat 704 pacienţi cu boală coronariană cronică, o FEVS de 40% sau mai mică şi NSVT.103 Deşi studiul nu a fost conceput pentru a evalua rolul unui ICD la aceşti pacienţi, a

evidenţiat că riscul de stop cardiac sau deces din cauza aritmiei la pacienţii care au primit tratament cu un ICD a fost semnificativ mai mic decât cel în rândul pacienţilor fără ICD = <4; .001).

Spre deosebire de MUSTT şi MADIT, care au înrolat pacienţi la câţiva ani după infarctul miocardic, Defibrilator in Acute Myocardial Infarction Trial (DIN-AMIT) a fost o evaluare a rolului unui ICD profilactic la 574 de pacienţi care au suferit un infarct miocardic în ultimele 6 până la 40 de zile sau 30% EFmean, 30% sau 3% mai mic şi a avut fie o variabilitate redusă a frecvenţei cardiace, fie o frecvenţă cardiacă crescută în repaus (>80 bătăi/min).104 Riscul de MSC după infarctul miocardic este cel mai mare în această perioadă de timp. După o perioadă de urmărire de 30 de luni, nu a fost găsită nicio diferenţă în mortalitatea de orice cauză între primitorii ICD (18,7%) şi martori (17,0%; P = 0,66). Cu toate acestea, decesele din cauza aritmiei au fost mai frecvente în rândul controalelor (hazard ratio = 0,42; P = .009), în timp ce decesele din cauze nearitmice au fost mai frecvente în rândul primitorilor ICD (hazard ratio = 1,75; P = .02).

Pe baza rezultatelor acestor studii, un ICD este terapia recomandată pentru prevenţia primară a MSC la pacienţii care au avut un infarct miocardic anterior cu cel puţin 40 de zile în urmă, au o FEVS de 30% sau mai mică, au insuficienţă cardiacă de clasa funcţională II sau III NYHA, primesc terapie medicală optimă cronică şi au o aşteptare rezonabilă de supravieţuire de un an.

Studii în cardiomiopatie nonischemică

Două studii mici asupra pacienţilor cu cardiomiopatie non-ischemică — Cardiomyopathy Trial (CAT) şi Amiodarona versus Defibrilator Implantabil la Pacienţii cu Cardiomiopatie Nonischemică şi Tahicardie Ventriculară Asimptomatică Nesusţinută (AMIOVIRT) — nu au evidenţiat că o terapie profilactică sau o îmbunătăţire a terapiei de supravieţuire în comparaţie cu ICD convenţională cu ICD. Cu toate acestea, aceste studii au fost limitate de un număr mic de pacienţi.

Studiul DEFINITE a înrolat 458 de pacienţi cu o cardiomiopatie dilatată nonischemică, o FEVS de 35% sau mai mică şi PVC sau TNSV; aceşti pacienţi au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi un ICD sau terapie medicală standard.105 La 2 ani, a existat o tendinţă puternică spre o reducere a obiectivului primar al mortalităţii de toate cauzele cu un ICD (7,9%), în comparaţie cu terapia medicală în monoterapie (14,1%). În rândul beneficiarilor ICD au avut loc semnificativ mai puţine decese cardiace, deşi numerele au fost foarte mici (3 faţă de 14).

Cel mai mare studiu profilactic ICD a fost SCD-HeFT, în care 2521 de pacienţi cu o FEVS de 35% sau mai mică (mediană, 25%) şi insuficienţă cardiacă clasa II sau III NYHA au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi un ICD, amiodarona sau placebo; 48% au avut o cardiomiopatie neischemică.106 La o evaluare mediană de urmărire de 46 de luni, terapia cu ICD a redus semnificativ mortalitatea globală în comparaţie cu placebo (22% faţă de 29%). Terapia cu ICD a fost asociată cu o scădere cu 23% a riscului de deces (raportul de

risc = 0,77; P = 0,007) şi o scădere absolută a mortalităţii cu 7,2% puncte (Figura 53-11). Rata mortalităţii în rândul primitorilor de amiodaronă (28%) a fost aproape aceeaşi cu cea a primitorilor placebo (29%; hazard ratio = 1,06; P = 0,53). În analiza subgrupurilor prespecificate, beneficiul terapiei cu ICD a fost demonstrat în rândul pacienţilor cu cardiomiopatie ischemică sau neischemică (Figura 53-12). Într-o analiză post-hoc, beneficiul unui ICD a fost observat la pacienţii cu o FEVS de 30% sau mai mică, dar nu şi la cei cu o FEVS mai mare de 30%.

Într-o meta-analiză a 1854 de pacienţi cu cardiomiopatie nonischemică, utilizarea unui ICD a fost examinată pentru prevenţia primară.107 A existat o reducere semnificativă a mortalităţii de toate cauzele cu ICD în comparaţie cu terapia medicală (risc relativ = 0,69). Conform ratei medii a mortalităţii în grupul de control (7% pe an), reducerea riscului absolut a fost de 2% pe an.

Pe baza rezultatelor acestor studii, ICD este terapia recomandată pentru prevenirea primară a MSC la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată nonischemică care au o FEVS de 30% sau mai mică, au insuficienţă cardiacă de clasa II sau III NYHA şi au o aşteptare rezonabilă de supravieţuire cu o stare funcţională bună pentru mai mult de 1 an. Centrul pentru Servicii Medicare din Statele Unite a aprobat acoperirea pentru utilizarea ICD pentru prevenirea primară cu un criteriu suplimentar: numai dacă cardiomiopatia dilatativă nonischemică este prezentă de mai mult de 9 luni.

Identificarea pacientului cu risc ridicat care este cel mai probabil să beneficieze de un defibrilator-cardioverter implantabil profilactic

ICD-ul este costisitor, iar implantarea lui prezintă un anumit risc. O serie de cercetători au evaluat rentabilitatea acestui dispozitiv. De exemplu, o analiză a datelor de la SCD-HeFT a arătat că dispozitivul a fost atractiv din punct de vedere economic la pacienţii cu FEVS de 35% sau mai mică şi insuficienţă cardiacă clasa II NYHA, atâta timp cât beneficiile observate au persistat timp de 8 ani. 235.000 USD pe an de viaţă salvată; totuşi, s-a estimat că această valoare va fi substanţial mai mică pentru pacienţii care au supravieţuit mai mult timp.109 Astfel, amploarea beneficiului depinde de riscul iniţial pentru MSC.

Folosind doar FEVS, cercetătorii au identificat un număr foarte mare de pacienţi care sunt candidaţi pentru ICD. Cu toate acestea, a devenit evident că majoritatea acestor pacienţi nu prezintă o tahiaritmie ventriculară şi, prin urmare, nu beneficiază de acest dispozitiv. Prin urmare, o provocare importantă este identificarea pacientului individual care nu a suferit încă o aritmie ventriculară susţinută, dar care prezintă un risc ridicat pentru un astfel de eveniment şi, prin urmare, este probabil să beneficieze de un ICD. Din păcate, cele mai multe dintre metodele de stratificare a riscului, discutate anterior, au o utilitate limitată.67 Deşi alternanţele undei T pot fi de o oarecare importanţă, utilitatea sa în identificarea pacienţilor cu risc scăzut şi ridicat este încă incertă. Nu a fost evaluat atât la pacienţii cu ICD, cât şi la cei fără ICD, ceea ce este deosebit de important deoarece evaluarea riscului pentru o aritmie ventriculară care pune viaţa în pericol nu este întotdeauna corelată cu eficacitatea ICD.

Astfel, numărul de pacienţi care primesc un ICD este mult mai mare decât numărul care experimentează o descărcare adecvată a ICD şi beneficiază efectiv de acest dispozitiv (adică, numărul de tratat pentru a salva o viaţă este foarte mare). Deoarece reducerea riscului absolut este de 2% pe an, ar trebui implantate 100 de dispozitive pentru a salva 2 vieţi pe an. De aceea, dependenţa numai de FEVS este inadecvată pentru identificarea pacientului care va beneficia de un ICD, deoarece acest parametru nu este specific pentru predicţia modului de deces şi deoarece riscul de MSC la pacienţii cu FEVS de 30% sau mai mică nu este uniform. Mai mult, unii pacienţi cu FEVS mai mare de 30% prezintă un risc crescut de MSC.

Mai mulţi cercetători au evaluat o serie de variabile clinice pentru a identifica pacienţii cu risc scăzut, care nu sunt susceptibili de a beneficia de ICD:

În studiul MUSTT, cercetătorii au evaluat 25 de variabile la 674 de pacienţi care nu aveau aritmie inductibilă sau care aveau aritmie inductibilă care nu a fost tratată.110 Într-o analiză multivariată, variabilele au descoperit că au

Cel mai mare impact prognostic a inclus clasa funcţională NYHA, antecedente de insuficienţă cardiacă clinică, TNSN fără legătură cu intervenţia chirurgicală de bypass coronarian, FEVS, vârsta, anomalii de conducere ventriculară stângă, tahicardie ventriculară susţinută inductibilă, starea de spitalizare şi fibrilaţie atrială. Conform acestor date, pacienţii cu o FEVS de 30% sau mai mică, dar fără alţi factori de risc, au avut un risc de deces la 2 ani din cauza aritmiei de mai puţin de 5%.

Studiul Triggers of Ventricular Arhythmias (TOVA) pe 1140 de pacienţi a arătat că, pe lângă FEVS, insuficienţa cardiacă de clasă III clinică NYHA a fost un factor de risc independent pentru apariţia unei aritmii ventriculare care a determinat o descărcare ICD.111

În MADIT II, care a înrolat 1232 de pacienţi, anchetatorii au folosit un scor de risc clinic care a inclus clasa funcţională NYHA mai mare decât II, vârsta de peste 70 de ani, nivel de azot ureic din sânge (BUN) mai mare de 26 mg/dl, durata QRS mai mare de 0,12 secunde şi fibrilaţie atrială. mg/dL şi/sau nivelul creatininei serice > 2,5 mg/dL) au fost excluse din această evaluare. Dintre pacienţii cu un scor de risc de 0 (o treime dintre pacienţi), cei care au avut un ICD şi cei fără un ICD au avut rate similare de mortalitate pe 2 ani (9% şi 8%). În rândul pacienţilor cu un scor de risc 1 sau 2, rata mortalităţii la 2 ani a fost semnificativ mai mică la cei cu ICD (9% şi respectiv 15%) decât la cei fără ICD (22% şi respectiv 32%; P = 0,002 şi P < 0,001). În schimb, ratele mortalităţii în rândul pacienţilor cu un scor de risc de 3 sau mai mare (15% dintre pacienţi) au fost aceleaşi cu sau fără ICD (29% faţă de 32%). De asemenea, ratele mortalităţii la pacienţii cu risc foarte mare au fost aceleaşi cu şi fără ICD (51% vs. 43%).

Prin urmare, la pacienţii cu o cardiomiopatie ischemică, o serie de variabile clinice pot fi utilizate pentru a identifica pacienţii cu o FEVS de 30% sau mai mică, care au o rată scăzută a mortalităţii şi pentru care ICD nu prezintă niciun beneficiu. Aceşti parametri clinici nu sunt statici şi este necesară o reevaluare continuă a pacientului. Până în prezent, nu sunt disponibile date pentru pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică.

Terapia pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au experimentat o tahiaritmie ventriculară susţinută (prevenire secundară) (vezi capitolul 47)

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă care supravieţuiesc unui episod de MSC sau care suferă de tahicardie ventriculară susţinută prezintă un risc crescut de evenimente aritmice viitoare şi MSC. La aceşti pacienţi, un ICD este de obicei implantat pentru prevenirea secundară a MSC. Unii pacienţi pot primi tratament cu alte terapii, cum ar fi medicamente antiaritmice, ablaţie cu radiofrecvenţă, intervenţii chirurgicale şi transplant cardiac. Cu toate acestea, aceste alte tratamente nu sunt la fel de eficiente ca un ICD în îmbunătăţirea supravieţuirii. Din acest motiv, ele sunt utilizate fie ca adjuvant la un ICD, fie ca alternativă la pacienţii care nu sunt candidaţi pentru terapia ICD.

Defibrilator-cardioverter implantabil

ICD reduce mortalitatea generală şi mortalitatea prin MSC în comparaţie cu amiodarona atunci când este utilizat pentru prevenirea secundară la pacienţii cu cardiomiopatie (FEVS < 35%) şi insuficienţă cardiacă care au prezentat o tahiaritmie ventriculară sau MSC.113 Cu toate acestea, efectul său asupra mortalităţii globale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă şi cu o FEVS mai mică de 20%, deoarece modul de insuficienţă cardiacă este incert sau progresiv la mulţi pacienţi. asistolie, care nu poate fi prevenită prin ICD.

Rolul ICD în prevenirea secundară a MSC a fost evaluat în trei studii randomizate. Pe baza rezultatelor acestor studii, ghidurile ACC/AHA/ESC au recomandat ICD pentru prevenirea secundară a MSC la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică sau nonischemică care primesc terapie medicală optimă şi care au o aşteptare rezonabilă de supravieţuire cu o stare funcţională bună pentru mai mult de 1 an.

Procesul AVID

Studiul Antiaritmice versus defibrilatoare implantabile (AVID) a înrolat 1016 pacienţi cu antecedente de tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară sau sincopă considerate a fi secundare aritmiei. Acest studiu a fost oprit deoarece ratele de supravieţuire au fost mai mari la pacienţii cărora li sa administrat ICD decât la cei cărora li s-a administrat d,l sotalol sau amiodarona (89% vs. 82% la 1 an, 82% vs. 75% la 2 ani şi 75% vs. 65% la 3 ani). luni cu amiodarona), diferenţă care a fost redusă cu 15% atunci când s-au făcut ajustări pentru insuficienţa cardiacă şi FEVS. Efectul major al ICD a fost, nu era de aşteptat, prevenirea morţii aritmice (4,7% faţă de 10,8% cu medicamente antiaritmice); ratele morţii cardiace nonaritmice au fost echivalente, iar pacienţii trataţi cu medicamente au avut o incidenţă nesemnificativ mai mare a morţii noncardiace, în principal din cauze renale şi pulmonare. Supravieţuirea, atunci când a fost analizată prin FEVS, nu a fost diferită cu un ICD sau cu

medicamente antiaritmice în rândul pacienţilor cu FEVS de 35% sau mai mare; în schimb, în rândul pacienţilor cu o FEVS între 20% şi 34%, rata de supravieţuire a fost semnificativ mai bună cu ICD. La pacienţii cu o FEVS mai mică de 20%, supravieţuirea a avut tendinţa de a fi mai bună cu ICD decât cu medicamente, dar diferenţa nu a fost semnificativă statistic (Figura 53-13). Din păcate, nu există date despre rolul ICD în prezenţa sau absenţa insuficienţei cardiace clinice.

CIDS

Studiul randomizat Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) a înrolat 659 de pacienţi cu tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară sau sincopă considerate a fi secundare aritmiei. După o perioadă de urmărire de 5 ani, rata totală a mortalităţii cu ICD nu a fost redusă semnificativ în comparaţie cu amiodarona (8,3% vs. 10,2% pe an; P = 0,142), şi a existat o reducere nesemnificativă a decesului aritmic (3% vs. 4,5% pe an, P = 0,094 nu a existat o diferenţă în rezultatul prezent. Un model de risc multivariat a identificat vârsta de 70 sau mai mult, FEVS de 35% sau mai mică şi clasa NYHA III sau IV ca predictori independenţi de risc, pe baza acestor parametri, au fost construite cuartile de risc, care au avut doi sau mai mulţi factori de risc, în comparaţie cu 1%, 1%; beneficiul a fost observat în rândul pacienţilor din celelalte trei quartile.

Proces CASH

În studiul Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH), 349 de supravieţuitori ai stopului cardiac din cauza unei tahiaritmii ventriculare documentate au fost desemnaţi aleatoriu să primească un ICD, metoprolol, propafenonă sau amiodarona; Ulterior, propafenona a fost eliminată din studiu din cauza unei rate mai mari a mortalităţii cu acest medicament, conform unei analize intermediare de 2 ani.116 După o perioadă medie de urmărire de 57 de luni, a existat o reducere nesemnificativă de 23% a mortalităţii totale cu ICD în comparaţie cu amiodarona (36,4%) sau metoprolol (44,90%; beneficiul ICD a fost mai evident în primii 5 ani după evenimentul index. Obiectivul secundar al SCD a fost, de asemenea, redus de ICD (13%) în comparaţie cu terapia medicamentoasă (33%; P = 0,005). Cu toate acestea, când amiodarona şi metoprololul au fost luate în considerare separat, nu a existat nicio diferenţă între cele trei grupuri.

Meta-analiză a studiilor de prevenire secundară

O meta-analiză a celor trei studii majore cu ICD (AVID, CIDS şi CASH) a evidenţiat o reducere semnificativă de 28% a mortalităţii cu un ICD în comparaţie cu amiodarona, care a fost atribuită în întregime unei reduceri de 50% a SCD.113 Pe o perioadă de 6 ani, supravieţuirea a fost prelungită cu 4,4 luni cu un ICD. Beneficiul mortalităţii a fost observat numai la pacienţii cu o FEVS de 35% sau mai mică113 (Figura 53-14).

Rezultat pe termen lung

În ciuda utilizării ICD, rata mortalităţii în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă rămâne ridicată ca urmare a decesului care nu poate fi prevenit prin ICD, inclusiv insuficienţa cardiacă progresivă,

Vârstă

<60 ani •-

**eu**

60-60 de ani ♦

**eu**

>70 de ani „•

FEVS

>30 ani 1 •

**eu**

<35 ani

Cauza aritmiei

**eu**

CAD *

**eu**

Altele f '

**eu**

Ritmul I

ventricular wj

fibrilatie

**eu-.**

ventriculară

tahicardie I

În general •

1 1 1 f—i 1 1 r

0,0 0,4 0,8 1,0 1,4

Raportul de pericol

**FIGURA 53-13 Analiza subgrupului a 1013 supravieţuitori ai morţii cardiace subite sau ai tahicardiei ventriculare semnificative hemodinamic care au fost înrolaţi în studiul Antiaritmic versus defibrilatoare implantabile (AVID). Ratele de risc pentru deces din orice cauză cu defibrilatorul cardioverter implantabil, în comparaţie cu amiodarona, nu au fost semnificativ diferite pentru niciunul dintre subgrupurile prespecificate. (Din Antiarithmics Versus Implantable Defibrillators [AVID] Investigators: A comparison of antiarithmic-drog therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from nearfatal ventricular rhythmias. N EnglJ Med 1997;337:1576.)**

aritmii ventriculare refractare care pot apărea cu insuficienţă cardiacă terminală, asistolă sau activitate electrică fără puls. Un predictor important al rezultatului este funcţia ventriculară stângă. Acest lucru a fost ilustrat într-o analiză a 36 de variabile clinice şi de tratament la 3559 de pacienţi cu tahiaritmie ventriculară susţinută care au fost înscrişi în registrul AVID.1163 Ratele actuariale de supravieţuire la 2 şi 3 ani au fost de 79% şi, respectiv, 72%. Cei mai puternici factori de risc pentru prognostic au fost vârsta şi severitatea bolii cardiace subiacente, reflectate de amploarea disfuncţiei ventriculare stângi şi prezenţa insuficienţei cardiace. Efectul hemodinamic al aritmiei nu a fost un predictor al rezultatului.

Spre deosebire de aceste constatări în SCD, există în general un rezultat bun la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată idiopatică şi tahicardie ventriculară monomorfă susţinută clinic, la care inductibilitatea tahicardiei ventriculare este suprimată de medicamentele antiaritmice.

Terapie medicamentoasă antiaritmică

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au prezentat o tahiaritmie ventriculară, utilizarea medicamentelor antiaritmice pentru a preveni aritmia ventriculară recurentă este în prezent limitată, deoarece niciun studiu nu a demonstrat că aceşti agenţi sunt eficienţi. Astfel, ICD-ul a devenit terapia preferată. Cu toate acestea, terapia antiaritmică are un rol important în mai multe situaţii:

Centrul pentru Servicii Medicare cere ca un pacient să supravieţuiască cel puţin 1 an pentru a se califica pentru terapia ICD. Prin urmare, terapia medicamentoasă antiaritmică (de obicei amiodarona) este prescrisă pacienţilor care nu sunt candidaţi pentru un ICD din cauza vârstei, prezenţei

**FIGURA 53-14 Meta-analiză a trei studii cu defibrilator cardiovertor implantabil (ICD): Antiaritmice versus defibrilatoare implantabile (AVID), Studiu canadian asupra defibrilatorului implantabil (CIDS) şi Studiu asupra stopului cardiac Hamburg (CASH). Pentru pacienţii cu fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) de aproximativ 35% (B), riscul cumulat de deces a fost găsit a fi cu 28% mai mic cu defibrilatorul-cardioverter implantabil (ICD) decât cu amiodarona; acest lucru a fost atribuit în întregime unei reduceri a morţii subite cardiace. În schimb, în rândul pacienţilor cu FEVS mai mare de 35% (A), a existat o diferenţă mică în supravieţuire între pacienţii care au avut ICD şi cei care au luat amiodaronă. (De la Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analiza studiilor de prevenire secundară a defibrilatorului cardioverter implantabil. Studii AVID, CASH şi CIDS. Studiu antiaritmic vs defibrilator implantabil. Studiu asupra stopului cardiac Hamburg. Studiu canadian cu defibrilator implantabil; 1200000)**

de afecţiuni comorbide (în special insuficienţă renală sau cancer), sau poate insuficienţă cardiacă de clasa IV, care conferă risc crescut de deces din cauza insuficienţei progresive a pompei sau din cauze noncardiace.

Terapia medicamentosă este recomandată pentru suprimarea NSVT sau a fibrilaţiei atriale care provoacă simptome sau interferează cu funcţia ICD, ceea ce are ca rezultat descărcări inadecvate de ICD.

Terapia medicamentosă este recomandată pentru prevenirea descărcărilor frecvente de ICD care rezultă din tahiaritmii ventriculare susţinute recurente.

Terapia medicamentosă este recomandată pentru a încetini rata unei tahiaritmii ventriculare, ceea ce o face mai bine tolerată hemodinamic sau mai susceptibilă de a termina cu stimularea antitahicardică sau un şoc de cardioversie.

Ablaţia cu radiofrecvenţă

Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a tahicardiei ventriculare poate fi o terapie eficientă la unii pacienţi dacă un circuit de reintrare poate fi mapat în mod adecvat şi dacă aria de conducere lentă poate fi definită şi ablată. Un astfel de circuit este prezent mai frecvent la pacienţii cu o cardiomiopatie ischemică şi un infarct anterior; circuitul de reintrare este adesea situat în zona de frontieră a cicatricei.110b Deşi nu este utilizat în mod obişnuit ca terapie primară la aceşti pacienţi, ablaţia cu radiofrecvenţă este ocazional efectuată ca tratament adjuvant la pacienţii cu ICD pentru a reduce frecvenţa tahiaritmiilor ventriculare care sunt asociate cu simptome sau descărcări de ICD.1100.

În schimb, pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică au boală difuză şi pot exista mai multe circuite de reintrare sau chiar alte mecanisme pentru aritmie, cum ar fi automatitatea

sporită sau activitatea declanşată. Astfel, ablaţia are în prezent o rată de succes scăzută la astfel de pacienţi.

Pacienţii cu cardiomiopatie ischemică sau neischemică şi insuficienţă cardiacă au o formă unică, deşi mai puţin frecventă, de tahicardie ventriculară, numită „tahicardie ventriculară cu reintrare în ramuri". Această aritmie este rezultatul conducerii anormale prin fascicul de His şi ramura fasciculului stâng. Mulţi pacienţi cu această aritmie au o întârziere iniţială nespecifică a conducerii sau bloc de ramură stângă, iar majoritatea au un interval His-ventricul prelungit. Presincopa şi sincopa sunt simptome de prezentare frecvente. Ablaţia cu cateter a ramului drept, care duce la blocarea completă a ramului drept, elimină eficient şi în siguranţă aritmia.

Ablaţia cu cateter se efectuează în general în trei situaţii:

Ca adjuvant la un ICD la pacienţii care au frecvent aritmii ventriculare susţinute şi terapii cu ICD.

Ca alternativă la un ICD la pacienţii care nu doresc sau nu sunt candidaţi pentru un ICD.

Când cauza tahicardiei ventriculare este reintrarea ramurilor fasciculului.

Chirurgie

Chirurgia aritmiei este o modalitate eficientă de eliminare a circuitelor de reintrare. Cu toate acestea, preocupările privind ablaţia în cardiomiopatie se aplică şi abordării chirurgicale din cauza cerinţei de localizare a circuitului de reintrare.110d Chirurgia poate fi o abordare rezonabilă pentru pacienţii cu boală coronariană, cei care au avut un infarct miocardic anterior, cei cu anevrism ventricular stâng şi cei cu tahicardie ventriculară monomorfă susţinută; are un rol mic, dacă este deloc, la pacienţii cu cardiomiopatie difuză. Cu toate acestea, odată cu apariţia ICD şi ablaţia cu radiofrecvenţă, acest tip de intervenţie chirurgicală este rar efectuată.

Transplantul

Transplantul cardiac poate fi o opţiune pentru pacienţii cu cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă care au prezentat tahiaritmii ventriculare grave care pun viaţa în pericol. La astfel de pacienţi, ICD poate fi folosit ca o punte către transplant.

Terapia cu defibrilator cardiac implantabil în cardiomiopatia hipertrofică (vezi capitolul 25)

Cea mai importantă îngrijorare la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică este SCD rezultată dintr-o tahiaritmie ventriculară. ICD-urile sunt terapia preferată pentru astfel de pacienţi. Niciun studiu randomizat nu a furnizat dovezi de supravieţuire îmbunătăţită cu un ICD ca terapie primară sau profilactică în cardiomiopatia hipertrofică. Cu toate acestea, sprijinul pentru utilizarea lor vine din rata cunoscută de MSC la pacienţii cu risc crescut şi din observaţiile privind rata ridicată a descărcărilor adecvate de ICD la pacienţii care au primit un dispozitiv pentru primar.

prevenirea. De exemplu, într-un studiu pe 128 de pacienţi care au primit un ICD pentru prevenirea primară sau secundară, rata de activare a dispozitivului adecvat a fost de 11% pe an când a fost utilizat pentru prevenirea secundară a MSC şi de 5% pe an când a fost utilizat pentru prevenirea primară.117

Pe baza datelor din mai multe studii, o declaraţie de consens din ACC şi ESC117 a identificat câţiva factori majori de risc pentru MSC la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică: antecedente de MSC sau tahicardie ventriculară susţinută, antecedente familiale de MSC prematură, sincopă inexplicabilă, hipertrofie severă a ventriculului stâng (hipertrofie severă a ventriculului stâng (grosimea maximă a peretelui), răspuns la testul de hipotensiune > mm NSVT privind monitorizarea ambulatorie. Conform ghidurilor ACC/AHA/ESC, inserarea ICD ar trebui luată în considerare pentru prevenirea primară a MSC la pacienţii cu una sau mai multe dintre aceste caracteristici cu risc ridicat.

**Defibrilator-cardioverter implantabil pentru sincopă inexplicabilă. Sincopa la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică şi insuficienţă cardiacă avansată poate rezulta din oricare dintre cauzele bine stabilite ale sincopei. Cu toate acestea, atunci când sincopa este de origine necunoscută, o tahiaritmie ventriculară sau o bradicardie rezultată dintr-o anomalie de conducere, cum ar fi blocul cardiac complet, este adesea cauza. Indiferent de cauză, sincopa la astfel de pacienţi este asociată cu un risc ridicat de MSC pe 1 an, care este similar cu cel la pacienţii care au prezentat o tahiaritmie ventriculară.118 Într-o serie, rata mortalităţii a fost de 45% la pacienţii cu sincopă, în comparaţie cu 12% la cei fără sincopă.**

Deşi nu sunt disponibile date concrete, se crede că ICD este cea mai eficientă terapie la aceşti pacienţi. Într-un studiu, investigatorii au evaluat 147 de pacienţi cu cardiomiopatie nonischemică, sincopă inexplicabilă şi fără antecedente de tahiaritmie ventriculară susţinută sau MSC.119 Rata de supravieţuire actuarială la 2 ani a fost mai mare la cei 25 de pacienţi trataţi cu ICD (85%) decât la cei 122 de pacienţi trataţi cu terapie medicală convenţională (67%); dintre cei care au primit un ICD, 40% au experimentat un şoc adecvat. Un alt studiu a mai arătat că la pacienţii cu cardiomiopatie, sincopă inexplicabilă şi fără anomalii electrofiziologice, terapia empirică cu ICD a îmbunătăţit rezultatul pe termen lung, iar riscul raportului pentru riscul unui eveniment la primitorii ICD, în comparaţie cu pacienţii trataţi cu terapie convenţională, a fost de 0,18. La 26% dintre pacienţi au apărut şocurile ICD adecvate la 2 ani.

În schimb, SCD-HeFT, care a inclus 472 de pacienţi cu antecedente de sincopă înainte sau după randomizare, a arătat că ICD nu a protejat împotriva SCD în comparaţie cu amiodarona sau placebo (raporturile de risc = 1,54, 1,33 şi, respectiv, 1,39; în testul pentru diferenţe, P = 0,86).120.

Orientările ACC/AHA/ESC sugerează că, conform opiniei experţilor, un ICD poate fi benefic şi este o abordare rezonabilă a terapiei la pacienţii cu cardiomiopatie şi sincopă inexplicabilă.

Recomandare pentru tratamentul tahiaritmiilor ventriculare

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi aritmie ventriculară trebuie trataţi agresiv cu medicamente dovedite a fi eficiente pentru terapia insuficienţei cardiace, inclusiv un p-blocant, un inhibitor ECA, un ARA la pacienţi selectaţi, o statină şi un antagonist aldosteron la pacienţi selectaţi.

Pacienţi cu antecedente de tahiaritmie ventriculară (tahicardie ventriculară sau moarte subită cardiacă)

Conform ghidurilor actuale ACC/AHA/ESC, ICD este abordarea recomandată pentru prevenirea aritmiei ventriculare recurente la pacienţii cu cardiomiopatie de orice origine şi insuficienţă cardiacă care au supravieţuit MSC cauzată de

fibrilaţie ventriculară sau tahicardie ventriculară sau care au 783 tahicardie ventriculară susţinută. Pentru pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă foarte severă (FEVS < 20%) la care riscul de mortalitate prin insuficienţă cardiacă progresivă este mare, beneficiul unui ICD este discutabil. Printre pacienţii cu funcţie sistolică foarte slabă, progresele în terapia insuficienţei cardiace au îmbunătăţit supravieţuirea, parţial ca urmare a unei rate mai scăzute a decesului CH 53 din cauze nonaritmice. Cu toate acestea, orientările ACC/AHA/ESC nu includ recomandări bazate pe LVEF. Cu toate acestea, ICD este considerată o abordare preferată la aceşti pacienţi, cu excepţia cazului în care există afecţiuni comorbide semnificative care ar afecta supravieţuirea; la astfel de pacienţi, terapia antiaritmică este în general preferată. Terapia cu amiodarona poate fi, totuşi, o opţiune rezonabilă pentru terapia iniţială la pacienţii cu tahicardie ventriculară; ICD poate fi rezervat pacienţilor care au tahicardie ventriculară recurentă (care este adesea mai lentă şi mai bine tolerată hemodi- namic) în ciuda terapiei cu amiodarona.

Deşi studiile randomizate au arătat că amiodarona şi ICD au fost la fel de eficiente la pacienţii cu o FEVS mai mare de 35%, utilizarea unui ICD este preferată la aceşti pacienţi, mai ales când pacientul a prezentat SCD.

Terapia antiaritmică cu sotalol sau amiodarona este adesea folosită ca terapie adjuvantă pentru pacientul care are alte aritmii simptomatice, cum ar fi TNSV sau fibrilaţie atrială, sau care are episoade recurente de tahiaritmii ventriculare care au ca rezultat simptome sau descărcări frecvente de ICD. Terapia anti-aritmică este, de asemenea, recomandată pentru acei pacienţi care nu sunt consideraţi candidaţi pentru un ICD. Ablaţia cu radiofrecvenţă este, de asemenea, o terapie adjuvantă pentru pacienţii cu cardiomiopatie ischemică care au episoade frecvente de tahicardie ventriculară monomorfă susţinută care are ca rezultat secreţii ICD.

Terapia profilactică la pacienţii cu risc ridicat cu cardiomiopatie

Conform ghidurilor actuale ACC/AHA/ESC, ICD este abordarea recomandată la pacienţii care au supravieţuit infarctului miocardic cu cel puţin 40 de zile, au o FEVS de 30% sau mai mică (cardiomiopatie ischemică), au insuficienţă cardiacă de clasa funcţională II sau III NYHA, primesc terapie medicală optimă cronică şi au o aşteptare rezonabilă de supravieţuire de 1 an.

ICD este, de asemenea, indicat la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică care au avut o FEVS de 35% sau mai mică de cel puţin 9 luni, au insuficienţă cardiacă de clasa funcţională II sau III NYHA, primesc terapie medicală optimă cronică şi au aşteptări rezonabile de supravieţuire cu o stare funcţională bună pentru mai mult de 1 an.

Deşi FEVS este în prezent singurul criteriu de utilizare profilactică a ICD în prevenirea primară a MSC la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică sau nonischemică, datele despre alţi factori clinici vor ajuta la stratificarea riscului pentru a identifica pacienţii cu risc ridicat care vor beneficia de implantarea ICD.

Medicamentele antiaritmice, în primul rând amiodarona sau sotalolul, sunt preferate pentru pacienţii care nu sunt consideraţi a fi candidaţi pentru un ICD. Aceste medicamente sunt utile ca terapie adjuvantă pentru a trata fibrilaţia atrială, NSVT sau tahicardia ventriculară susţinută care sunt asociate cu simptome sau care duc la descărcări de ICD. Ablaţia cu radiofrecvenţă este utilă pentru pacienţii cu cardiomiopatie ischemică, care suferă de descărcări frecvente de ICD din cauza tahicardiei ventriculare susţinute.

Pacienţi cu cardiomiopatie hipertrofică (vezi capitolul 25)

Conform ghidurilor actuale ACC/AHA/ESC, ICD este abordarea recomandată pentru prevenirea secundară la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică care supravieţuiesc unui episod de tahicardie ventriculară susţinută sau SCD, care primesc terapie medicală optimă cronică şi care au aşteptări rezonabile de supravieţuire cu o stare funcţională bună pentru mai mult de 1 an.

**784 ICD poate fi eficient ca prevenire primară a MSC la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică despre care se consideră că sunt cu risc crescut; astfel de pacienţi sunt, în general, definiţi ca cei care au una sau mai multe dintre caracteristicile cu risc ridicat (de exemplu, antecedente familiale de MSC prematură, sincopă inexplicabilă, hipertrofie ventriculară stângă severă cu o grosime maximă a peretelui > 30 CH 53 mm, un răspuns hipotensiv al tensiunii arteriale în timpul testului de efort sau TNS la monitorizarea ambulatorie).**

De asemenea, se crede că amiodarona poate fi, de asemenea, o terapie secundară eficientă pentru pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică şi antecedente de tahicardie ventriculară susţinută sau fibrilaţie ventriculară, dacă un ICD nu este fezabil.

Pacienţi cu sincopă inexplicabilă

În rândul pacienţilor cu cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă care suferă de sincopă de origine nedeterminată, rata mortalităţii, adesea rezultatul MSC, este mare; este similară cu incidenţa la pacienţii cu aritmii ventriculare susţinute. Există un consens tot mai mare că aceşti pacienţi ar trebui să primească un ICD.

REFERINȚE


De Ferrari, GM, Klersy, C., Ferrero, P. pentru Grupul de Studiu ALPHA, et al. (2007). Fibrilaţia atrială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: prevalenţă în practica zilnică şi efect asupra severităţii simptomelor. Date din registrul studiului ALPHA. Eur J Heart Fail, 9, 502.

Cha, YM, Redfield, MM, Shen, WK şi colab. (2004). Fibrilaţia atrială şi disfuncţia ventriculară: un ciclu electromecanic vicios. Circulation, 109, 2839.

Olivotto, I., Cecchi, F., Casey, SA, et al. (2001). Impactul fibrilaţiei atriale asupra evoluţiei clinice a cardiomiopatiei hipertrofice. Circulaţie, 104, 2517.

Benjamin, EJ, Levy, D., Vaziri, SM şi colab. (1994). Factori de risc independenţi pentru fibrilaţia atrială într-o cohortă bazată pe populaţie. Studiul Framingham Heart. JAMA, 271, 840.

Pozzoli, M., Cioffi, G., Traversi, E., et al. (1998). Predictori ai fibrilaţiei atriale primare şi a modificărilor clinice şi hemodinamice concomitente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: un studiu prospectiv pe 344 de pacienţi cu ritm sinusal iniţial. J Am Coll Cardiol, 32, 197.

Lee, DS, Gona, P., Vasan, RS, et al. (2009). Relaţia dintre patogeneza bolii şi factorii de risc cu insuficienţa cardiacă cu fracţia de ejecţie conservată sau redusă. Perspective de la Framingham Heart Study al National Heart, Lung and Blood Institute. Circulaţie, 119, 3070.

Miyasaka, Y., Barnes, ME, Gersh, BJ, et al. (2006). Incidenţa şi riscul de mortalitate al insuficienţei cardiace congestive la pacienţii cu fibrilaţie atrială: un studiu comunitar de peste două decenii. Eur Heart J, 27, 936.

SandersMorton, RJB, Kistler, PM şi colab. (2003). Inversarea disfuncţiei mecanice atriale după cardioversia fibrilaţiei atriale: implicaţii pentru mecanismele cardiomiopatiei atriale mediate de tahicardie. Tiraj, 108, 1976.

Fujino, T., Yamashita, T., Suzuki, S., et al. (2007). Caracteristicile insuficienţei cardiace congestive însoţite de fibrilaţie atrială cu referire specială la cardiomiopatia indusă de tahicardie. Circ J, 71, 936.

Parthenakis, FI, Patrianakos, AP, Skalidis, EI, et al. (2007). Fibrilaţia atrială este asociată cu o activare neuroumorală crescută şi o toleranţă redusă la efort la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă non-ischemică. Int J Cardiol, 118, 206.

Wijffels, MCEF, Kirchhof, CJHJ, & Dorland, R. (1995). Fibrilaţia atrială naşte fibrilaţia atrială. Un studiu pe capre trează cu instrumente cronice. Tiraj, 92, 1954.

Stulak, JM, Dearani, JA, Daly, RC, et al. (2006). Disfuncţia ventriculară stângă în fibrilaţia atrială: restabilirea ritmului sinusal prin procedura Cox-maze îmbunătăţeşte semnificativ funcţia sistolică şi starea funcţională. Ann Thorac Surg, 82, 494.

Falk, RH (2001). Fibrilaţia atrială. NEngl J Med, 344, 1067-1078.

Kay, GN, Ellenbogen, KA, Giudici, M., et al. (1998). Trialul Ablate şi Pace: un studiu prospectiv al ablaţiei cu cateter a sistemului de conducere AV şi a implantării permanente a stimulatorului cardiac pentru tratamentul fibrilaţiei atriale. JInterv Card Electrophysiol, 2, 121.

Wood, MA, Brown-Mahoney, C., Kay, GN şi colab. (2000). Rezultate clinice după terapia de ablaţie şi stimulare pentru fibrilaţia atrială: o meta-analiză. Circulaţie, 101, 1138.

Parkash, R., Green, MS, Kerr, CR, şi colab. (2004). Asocierea dimensiunii atriale stângi şi apariţia fibrilaţiei atriale: un studiu de cohortă prospectiv de la Registrul canadian al fibrilaţiei atriale. Am Heart J, 148, 649.

Ravelli, F., & Allessie, M. (1997). Efectele dilataţiei atriale asupra perioadei refractare şi vulnerabilităţii la fibrilaţia atrială în inima izolată de iepure perfuzată cu Langendorff. Circulaţie, 96, 1686.

Bode, F., Katchman, A., Woosley, RL, et al. (2000). Gadoliniul scade vulnerabilitatea indusă de întindere la fibrilaţia atrială. Circulaţie, 101, 2200.

Losi, MA, Betocchi, S., Aversa, M., et al. (2004). Determinanţi ai dezvoltării fibrilaţiei atriale la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică. Am J Cardiol, 94, 895.

Yamada, T., Fukunami, M., Shimonagata, T., et al. (2000). Predicţia fibrilaţiei atriale paroxistice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: un studiu prospectiv. J Am Coll Cardiol, 35, 405.

Dogan, A., Kahraman, H., Ozturk, M., et al. (2004). Dispersia undei P şi funcţia anexă atrială stângă pentru prezicerea recurenţei după conversia fibrilaţiei atriale şi relaţia dintre dispersia undei p şi funcţia anexă. Ecocardiografie, 21, 523-530.

Rossi, A., Enriquez-Sarano, M., Burnett, JC, et al. (2000). Nivelurile de peptide natriuretice în fibrilaţia atrială. Un studiu prospectiv hormonal şi ecocardiografic Doppler. J Am Coll Cardiol, 35, 1256.

The Stroke Prevention in Atrial Fibrilation Investigators (1992). Predictori ai tromboembolismului în fibrilaţia atrială. I. Caracteristicile clinice ale pacienţilor cu risc. Ann Intern Med, 116, 1.

Dunkman, WB, Johnson, GR, Carson, PE şi colab. (1993). Incidenţa evenimentelor tromboembolice în insuficienţa cardiacă congestivă. Grupul de Studii Cooperative V-HeFT VA. Tiraj, 87, VI-94.

Maron, BJ, Olivotto, I., Bellone, P., et al. (2007). Profilul clinic al accidentului vascular cerebral la 900 de pacienţi cu cardiomiopatie hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 39, 301.

Gage, BF, Waterman, AD, Shannon, W., şi colab. (2001). Validarea schemelor de clasificare clinică pentru predicţia AVC: rezultate din Registrul Naţional al fibrilaţiei atriale. JAMA, 285, 2864.

Singer, DE, Albers, GW, Dalen, JE, pentru Colegiul American al Medicilor Pieptului, et al. (2008). Terapia antitrombotică în fibrilaţia atrială: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept (ediţia a 8-a). Piept, 133(Suppl 6), 546S-592S.

Swedberg, K., Olsson, LG, Charlesworth, A., şi colab. (2005). Relevanţa prognostică a fibrilaţiei atriale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică la tratamentul de lungă durată cu beta-blocante: rezultate din COMET. Eur Heart J, 26, 1303.

Dries, DL, Exner, DV, Gersh, BJ şi colab. (1998). Fibrilaţia atrială este asociată cu un risc crescut de mortalitate şi progresie a insuficienţei cardiace la pacienţii cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă asimptomatică: o analiză retrospectivă a studiilor SOLVD. J Am Coll Cardiol, 32, 695.

Olsson, LG, Swedberg, K., Ducharme, A., et al. (2006). Fibrilaţia atrială şi riscul de evenimente clinice în insuficienţa cardiacă cronică cu şi fără disfuncţie sistolică a ventriculului stâng: rezultate din programul Candesartan în insuficienţa cardiacă-Evaluarea reducerii mortalităţii şi morbidităţii (CHARM). J Am Coll Cardiol, 47, 1997.

Kober, L., Swedberg, K., McMurray, JJ, et al. (2006). Fibrilaţie atrială cunoscută anterior şi nou diagnosticată: un indicator de risc major după un infarct miocardic complicat de insuficienţă cardiacă sau disfuncţie ventriculară stângă. Eur J Heart Fail, 8, 591.

Wasywich CA, Pope AJ, Somaratne J, et al. (2009). Fibrilaţia atrială şi riscul de deces la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: o meta-analiză bazată pe literatură. Intern Med J, 40:317

Flaker, GC, Blackshear, JL, McBride, R., şi colab. (1992). Terapia medicamentoasă antiaritmică şi mortalitatea cardiacă în fibrilaţia atrială. Prevenirea accidentului vascular cerebral la investigatorii de fibrilaţie atrială. J Am Coll Cardiol, 20, 527.

Slater, WS, Lampert, S., Podrid, PJ, et al. (1988). Predictorii clinici ai agravării aritmiei prin medicamente antiaritmice. Am J Cardiol Coll, 61, 349.

Deedwania, PC, Singh, BN, Ellenbogen, K., pentru Departamentul Afacerilor Veteranilor CHF-STAT Investigatorii, şi colab. (1998). Conversia spontană şi menţinerea ritmului sinusal de către amiodaronă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fibrilaţie atrială: observaţii din

Studiul de supraviețuire a insuficienței cardiace congestive a terapiei antiaritmice (CHF-STAT). Anchetatorii Departamentului Afacerilor Veteranilor CHF-STAT. Circulație, 98, 2574.

Vorperian, VR, Havighurst, TC, Miller, S., et al. (1997). Efecte adverse ale amiodaronei cu doze mici: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol, 30, 791.

Torp-Pedersen, C., Moller, M., Bloch-Thomsen, PE, și colab. (1999). Dofetilidă la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și disfuncție ventriculară stângă. Investigații daneze privind aritmia și mortalitatea pe grupul de studiu cu dofetilidă. N Engl J Med, 341, 857.

Pratt, CM, Singh, SN, Al-Khalidi, HR și colab. (2004). Eficacitatea azimilidei în tratamentul fibrilației atriale în prezența disfuncției sistolice ventriculare stângi: rezultate din studiul Azimilide Postinfarct Survival Evaluation (ALIVE). J Am Coll Cardiol, 43, 1211.

Kober, L., Torp-Petersen, C., McMurray, MD, pentru Grupul de studiu Dronedarone și colab. (2008). Creșterea mortalității după terapia cu dronedarona pentru insuficiență cardiacă severă. N Engl J Med, 358, 2678.

Healey, JS, Baranchuk, A., Crystal, E., și colab. (2005). Prevenirea fibrilației atriale cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocanți ai receptorilor angiotensinei: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol, 45, 1832.

Hsu, L. -F., Jais, P., Sanders, P., et al. (2004). Ablația cu cateter pentru fibrilația atrială în insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med, 351, 2373.

Khan, MN, Jais, P., Cummings, J., pentru investigatorii PABA-CHF, et al. (2008). Izolarea venelor pulmonare pentru fibrilația atrială. N Engl J Med, 359, 1778.

Gaita, F., DiDonna, P., Olivotto, I., et al. (2007). Utilitatea și siguranța ablației transcateter a fibrilației atriale la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. Am J Cardiol, 99, 1575.

Maron, BJ, McKenna, WJ, Danielson, GK și colab. (2003). Colegiul American de Cardiologie/Societatea Europeană de Cardiologie document de consens de experți clinici privind cardiomiopatia hipertrofică. Un raport al Grupului operativ al Fundației Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens de experți clinici și Comitetului pentru Ghid de practică al Societății Europene de Cardiologie. J Am Coll Cardiol. 42.1687.

Nasr, IA, Bouzamondo, A., Hulot, JS, et al. (2007). Prevenirea debutului fibrilației atriale prin tratamentul cu beta-blocante în insuficiența cardiacă: o meta-analiză. Eur Heart J, 28, 457.

Tops, LF, Schalij, MJ, Holman, ER și colab. (2006). Stimularea ventriculară dreaptă poate induce asincronie ventriculară la pacienții cu fibrilație atrială după ablația nodului atrioventricular. J Am Coll Cardiol, 48, 1642.

Doshi, RN, Daoud, EG, Fellows, C., și colab. (2005). Stimularea cardiacă bazată pe ventricul stâng după evaluarea ablației nodale AV (studiul PAVE). J Cardiovasc Electrophysiol, 16, 1160.

Roy, D., Talajic, M., Nattel, S., pentru investigatorii de fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă congestivă, şi colab. (2008). Controlul ritmului versus controlul frecvenţei pentru fibrilaţia atrială şi insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 358, 2667.

48a. Fuster, V., Ryden, LE, Cannom, DS, et al. (2006). Ghidurile ACC/AHA/ESC pentru managementul pacienţilor cu fibrilaţie atrială: un raport al grupului de lucru ACC/AHA pentru Ghiduri de practică şi Comitetului ESC pentru Ghiduri de practică (comitet de redactare pentru a revizui ghidurile din 2001 pentru managementul pacienţilor cu fibrilaţie atrială). J Am Coll Cardiol, 48, e149.

Pedersen, OD, Bagger, H., Keller, N., şi colab. (2001). Eficacitatea dofetilidei în tratamentul fibrilaţiei atriale-flutter la pacienţii cu funcţie ventriculară stângă redusă: un substudiu danez de investigare a aritmiei şi mortalităţii la dofetilidă (DIAMOND). Circulaţie, 104, 292.

Ibrahim, SA şi Kwoh, CK (2000). Subutilizarea terapiei anticoagulante orale pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienţii vârstnici cu fibrilaţie atrială. Am Heart J, 140, 219.

Adabag, AS, Casey, SA, Kuskowski, MA, et al. (2005). Spectrul şi semnificaţia prognostică a aritmiilor pe electrocardiograma Holter ambulatorie în cardiomiopatia hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 45, 697.

Jin, H., Lyon, AR şi Akar, FG (2008). Mecanismele de aritmie în inima în deficienţă. Pacing Clin Electrophysiol, 31, 1048.

Lerman, BB, Engelstein, ED, & Burkhoff, D. (2001). Feedback mecanoelectric: rolul activării receptorului beta-adrenergic în mediarea scurtării dependente de sarcină a potenţialului de acţiune ventricular şi a refractarităţii. Circulaţie, 104, 486.

Koilpillai, C., Quinones, MA, Greenberg, B., pentru investigatorii SOLVD şi colab. (1996). Relaţia dintre dimensiunea şi funcţia ventriculară cu starea insuficienţei cardiace şi disritmia ventriculară la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă. Am J Cardiol, 77, 606.

Mortara, A., La Rovere, MT, Pinna, GD şi colab. (1997). Sensibilitatea baroreflex arterială deprimată şi variabilitatea frecvenţei cardiace nu redusă identifică pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi tahicardie ventriculară nesusţinută: efectul presiunii mari de umplere ventriculară. Am Heart J, 134, 879.

Cao, JM, Fishbein, MC, Han, JB, et al. (2000). Relaţia dintre hiperinervaţia cardiacă regională şi aritmia ventriculară. Tiraj, 101, 1960.

Iwata, M., Yoshikawa, T., Baba, A., et al. (2001). Autoanticorpii împotriva celei de-a doua bucle extracelulare a receptorilor beta 1-adrenergici prezic tahicardia ventriculară şi moartea subită la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată idiopatică. J Am Coll Cardiol, 37, 418.

Uretsky, BF, Thygesen, K., Armstrong, PW, şi colab. (2000). Constatări coronariene acute la autopsie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu moarte subită. Rezultatele studiului de evaluare a tratamentului cu lisinopril şi supravieţuire (ATLAS). Circulaţie, 102, 611.

Packer, M., Carver, JR, Rodeheffer, RJ, et al. (1991). Efectul milrinonei pe cale orală asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 325, 1468.

DiBianco, R., Shabetai, R., Kostuk, W., et al. (1989). O comparaţie a milrinonei orale, a digoxinei şi a combinaţiei lor în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică. N Engl J Med, 320, 677.

Efectul digoxinei asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. (1997). Grupul de Investigare Digitalis. N Engl J Med, 336, 525.

Kannel, WB, Plehn, JF şi Cupples, LA (1988). Insuficienţă cardiacă şi moarte subită în studiul Framingham. Am Heart J, 115, 869.

Efectele enalaprilului asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă severă. (1987). Rezultatele studiului cooperativ de supravieţuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). Grupul de studiu CONSENSUS Trial. N Engl J Med, 316, 1429.

Luu, M., Stevenson, WG, Stevenson, LW şi colab. (1989). Mecanisme diverse de stop cardiac neaşteptat în insuficienţa cardiacă avansată. Circulaţie, 80, 1675.

Riscul actuarial de moarte subită în aşteptarea transplantului cardiac la pacienţii cu boală cardiacă aterosclerotică. Grupul de studiu DEFIBRILAT. (1991). Am J Cardiol, 68, 545.

Quinones, MA, Greenberg, BH, Kopelen, HA pentru investigatorii SOLVD şi colab. (2000). Predictori ecocardiografici ai rezultatului clinic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă înscrişi în registrul şi studiile SOLVD: semnificaţia hipertrofiei ventriculare stângi. J Am Coll Cardiol, 35, 1237.

Grimm, W., Christ, M., Bach, J., et al. (2003). Stratificarea riscului de aritmie neinvazivă în cardiomiopatia dilatată idiopatică: rezultatele studiului Marburg Cardiomyopathy. Circulation, 108, 2883.

67a. Zecchin, M., Unarde, D., Gugori, D., et al. (2005). Rolul prognostic al tahicardiei ventriculare nesuşţinute într-o cohortă mare de pacienţi cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Ital Heart J, 6.721.

Baker, RL şi Koelling, TM (2005). Valoarea prognostică a monitorizării electrocardiografice ambulatorie la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. J Electrocardiol, 38, 64.

de Sousa, MR, Morillo, CA, Rabelo, FT, et al. (2008). Tahicardia ventriculară nesuşţinută ca predictor al morţii subite cardiace la pacientul cu disfuncţie ventriculară stângă: o meta-analiză. Eur J Heart Fail, 10, 1007.

Monserrat, L., Elliott, PM, Gimeno, JR, et al. (2003). Tahicardia ventriculară nesusţinută în cardiomiopatia hipertrofică: un marker independent al riscului de moarte subită la pacienţii tineri. J Am Coll Cardiol, 42, 873.

Grimm, W., Glaveris, C., Hoffmann, J., et al. (2000). Stratificarea riscului de aritmie în cardiomiopatia dilatată idiopatică bazată pe ecocardiografie şi electrocardiografie Holter cu 12 derivaţii, medie a semnalului şi 24 de ore. Am Heart J, 140, 43.

Buxton, AE, Lee, KL, DiCarlo, L., et al. (2000). Testare electrofiziologică pentru identificarea pacienţilor cu boală coronariană care prezintă risc de moarte subită. Investigatorii studiului multicentric pentru tahicardie nesusţinută. N Engl J Med, 342, 1937.

Fauchier, L., Baduty, D., Cosmay, P., et al. (2000). Valoarea prognostică pe termen lung a analizei în domeniul timpului a electrocardiografiei cu media semnalului în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. Am J Cardiol, 85, 618.

Fauchier, L., Douglas, J., Babuty, D., et al. (2005). Dispersia QT în cardiomiopatia nonischemică: o evaluare pe termen lung. Eur J Heart Fail, 7, 277.

Makkallio, TH, Huikuri, HV, Hintze, U., pentru Grupul de studiu DIAMOND, et al. (2001). Analiza fractală şi măsurile în domeniul timpului şi al frecvenţei ale variabilităţii ritmului cardiac ca predictori ai mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Cardiol, 87, 178.

75a. Nolan, J., Batin, PD, Andrews, R., şi colab. (1998). Studiu prospectiv al variabilităţii frecvenţei cardiace şi al mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică: rezultate ale Evaluării şi Evaluării Riscului de Insuficienţă cardiacă din Regatul Unit (UK-Heart). Circulaţie, 98, 1510-1516.

Grimm, W., Christ, M., Sharkova, J., et al. (2005). Predicţia riscului de aritmie în cardiomiopatia dilatată idiopatică bazată pe variabilitatea ritmului cardiac şi sensibilitatea baroreceptorilor. Stimularea Clin Electrophysiol, 28 (Suppl 1), S202.

Rashba, EJ, Estes, NA, Wang, P., şi colab. (2006). Variabilitatea păstrată a frecvenţei cardiace identifică pacienţii cu risc scăzut cu cardiomiopatie nonischemică: rezultate din studiul DEFINITE. Ritmul inimii, 3, 281.

Gehi, AK, Stein, RH, Metz, LD şi colab. (2005). Alternanţi de unde T de microvolt pentru stratificarea riscului evenimentelor tahiaritmice ventriculare: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol, 46, 75.

Chow, T., Kereiakes, DJ, Bartone, C., et al. (2006). Utilitatea prognostică a alternanţilor undei T de microvolţi în stratificarea riscului la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. J Am Coll Cardiol, 47, 1820.

Salerno-Uriarte, JA, DeFerrari, GM, Klersy, C., et al. (2007). Valoarea prognostică a alternanţilor undei T la pacienţii cu insuficienţă cardiacă datorată cardiomiopatiei nonischemice: rezultatele studiului ALPHA. J Am Coll Cardiol, 50, 1896.

Bloomfield, DM, Steinman, RC, Namerow, PB şi colab. (2004). Alternanţii cu undă T de microvolt face distincţie între pacienţii probabil şi pacienţii care nu ar beneficia de terapia cu defibrilator cardiac implantat: o soluţie la enigma Multicenter Automatic Defibrilator Implantation Trial (MADIT) II. Tiraj, 110, 1885.

Gold, MR, Ip, JH, Constantini, O., et al. (2008). Rolul alternanţilor cu undă T de microvolţi în evaluarea vulnerabilităţii aritmiei în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolică: rezultate primare ale studiului secundar al studiului privind moartea subită cardiacă cu undă T alternantă în insuficienţa cardiacă. Tiraj, 118, 2022.

Efectul metoprololului CR/XL în insuficienţa cardiacă cronică. (1999). Studiu de intervenţie randomizat cu metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Studiul II privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol (CIBIS-II). (1999). Un studiu randomizat. Lancet, 353, 9.

Packer, M., Fowler, MB, Roecker, EB, et al. (2002). Efectul carvedilolului asupra morbidităţii pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică severă: rezultatele studiului Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS). Circulaţie, 106, 2194.

Pratt, CM, Gardner, M., Pepine, C., şi colab. (1995). Lipsa reducerii pe termen lung a aritmiei ventriculare de către enalapril în insuficienţa cardiacă. Anchetatorii SOLVD. Am J Cardiol, 75, 1244.

86a. Kober, L., Torp-Pedersen, C., Carlsen, JE, şi colab. (1995). Un studiu clinic al inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei trandolapril la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 333, 1670.

Cleland, JG, Erhardt, L., Murray, G., în numele anchetatorilor studiului AIRE şi colab. (1997). Efectul ramiprilului asupra morbidităţii şi modului de deces în rândul supravieţuitorilor infarctului miocardic acut cu dovezi clinice de insuficienţă cardiacă. Un raport al anchetatorilor studiului AIRE. Eur Heart J, 18, 41.

Domanski, MJ, Exner, DV, Borkowf, CB, et al. (1999). Efectul inhibării enzimei de conversie a angiotensinei asupra morţii cardiace subite la pacienţii după infarct miocardic acut. J Am Coll Cardiol, 33, 598.

Ramires, FJ, Mansur, A., Coelho, O., et al. (2000). Efectul spironolactonei asupra aritmiilor ventriculare în insuficienţa cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatate idiopatice sau ischemice. Am J Cardiol, 85, 1207.

Anchetatorii RALES (1996). Eficacitatea spironolactonei adăugată la un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei şi la un diuretic de ansă pentru insuficienţa cardiacă congestivă cronică severă (Studiul randomizat de evaluare a Aldactone [RALES]). Am J Cardiol, 78, 902.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 348, 1309.

Goldberger, JJ, Subacius, H., Schaechter, A., et al. (2006). Efectele terapiei cu statine asupra evenimentelor aritmice şi supravieţuirii la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă nonischemică. J Am Coll Cardiol, 48, 1228.

Vyas, AK, Guo, H., Moss, AJ, et al. (2006). Reducerea tahiaritmiilor ventriculare cu statine în Trialul de implantare a defibrilatorului automat multicentric (MADIT)-II. J Am Coll Cardiol, 47, 769.

Camm, AJ, Pratt, CM, Schwartz, PJ şi colab. (2004). Mortalitatea la pacienţii după un infarct miocardic recent: un studiu randomizat, controlat cu placebo, al azimilidei care utilizează variabilitatea frecvenţei cardiace pentru stratificarea riscului. Circulaţie, 109, 990.

Lampert, S., Lown, B., Graboys, TB, et al. (1988). Determinanţi ai supravieţuirii la pacienţii cu aritmii ventriculare maligne asociate cu boala coronariană. Am J Cardiol, 61, 791.

Ravid, S., Podrid, PJ, Lampert, S., et al. (1989). Insuficienţa cardiacă congestivă indusă de şase dintre cele mai noi medicamente antiaritmice. J Am Coll Cardiol, 14, 1326.

Doval, HC, Nul, DR, Grancelli, HO, et al. (1994). Studiu randomizat cu doze mici de amiodarona în insuficienţa cardiacă congestivă severă. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Lancet, 344, 493.

Singh, SN, Fletcher, RD, Fisher, SG şi colab. (1995). Amiodarona la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi aritmie ventriculară asimptomatică. Trial de supravieţuire a terapiei antiaritmice în insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 333, 77.

Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB şi colab. (2005). Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 352, 225.

Efectul profilactic al amiodaronei asupra mortalităţii după infarctul miocardic acut şi în insuficienţa cardiacă congestivă. (1997). Meta-analiză a datelor individuale de la 6500 de pacienţi în studii randomizate. Studii cu amiodarona Meta-analiză Investigatori. Lancet, 350, 1417-1424.

Moss, AJ, Hall, WJ, Cannom, DS, pentru investigatorii testului de implantare a defibrilatorului automat multicentric şi colab. (1996). Supravieţuire îmbunătăţită cu un defibrilator implantat la pacienţii cu boală coronariană cu risc crescut de aritmie ventriculară. N Engl J Med, 335, 1933.

Moss, AJ, Zareba, W., Hall, WJ, et al. (2002). Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienţii cu infarct miocardic şi fracţie de ejecţie redusă. N Engl J Med, 346, 877.

Buxton, AE, Lee, KL, Fisher, JD şi colab. (1999). Un studiu randomizat al prevenirii morţii subite la pacienţii cu boală coronariană. Investigatorii studiului multicentric pentru tahicardie nesusţinută. N Engl J Med, 341, 1882.

Hohnloser, SH, Kuck, KH, Dorian, P., şi colab. (2004). Utilizarea profilactică a unui cardioverter-defibrilator implantabil după infarct miocardic acut. N Engl J Med, 351, 2481.

Kadish, A., Dyer, A., Daubert, JP, şi colab. (2004). Implantarea profilactică a defibrilatorului la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă neischemică. N Engl J Med, 350(105), 2151.

Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB şi colab. (2005). Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 352, 225.

Desai, AS, Fang, JC, Maisel, WH, et al. (2004). Defibrilatoare implantabile pentru prevenirea mortalităţii la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică: o metaanaliză a studiilor controlate randomizate. JAMA, 292, 2874.

Mark, DB, Nelson, CL, Anstrom, KJ, pentru anchetatorii SCD-HeFT şi colab. (2006). Cost-eficacitatea terapiei cu defibrilator sau amiodarona în insuficienţa cardiacă stabilă cronică: rezultate din studiul cu moartea subită cardiacă în insuficienţa cardiacă (SCD-HeFT). Circulaţie, 114, 135.

Zwanziger, J., Hall, WJ, Dick, AW, şi colab. (2006). Eficienţa costurilor a defibrilatoarelor cardioverter implantabile: rezultate din Trialul de implantare a defibrilatorului automat multicentric (MADIT)-II. J Am Coll Cardiol, 47, 2310.

Buxton, AE, Lee, KL, Hafley, GE, et al. (2007). Limitările fracţiei de ejecţie pentru predicţia pacienţilor cu risc de moarte subită cu boală coronariană: lecţii din studiul MUSTT. J Am Coll Cardiol, 50, 1150.

Whang, W., Mittleman, MA, Rich, DQ, et al. (2004). Insuficienţa cardiacă şi riscul de şocuri la pacienţii cu defibrilatoare cardioverter implantabile: rezultate din studiul Triggers of Ventricular Arhythmias (TOVA). Circulaţie, 109, 1386.

Goldenberg, H., Vyas, AK, Hall, J. şi colab., pentru anchetatorii MADIT-II (2008). (2008). Stratificarea riscului pentru implantarea primară a unui cardioverter-defibrilator la pacienţii cu disfuncţie ischemică ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 51, 288.

Connolly, SJ, Hallstrom, AP, Cappato, R., şi colab. (2000). Meta-analiză a studiilor de prevenire secundară a defibrilatorului cardioverter implantabil. Studii AVID, CASH şi CIDS. Studiu antiaritmice vs defibrilator implantabil. Studiu asupra stopului cardiac Hamburg. Studiu canadian asupra defibrilatorului implantabil. Eur Heart J, 21, 2071.

O comparaţie a terapiei medicamentoase antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienţii resuscitaţi din aritmii ventriculare aproape fatale. Investigatorii antiaritmici versus defibrilatoare implantabile (AVID). (1997). N Engl J Med, 337, 1576.

Connolly, SJ, Gent, M., Roberts, RS, et al. (2000). Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): un studiu randomizat al defibrilatorului cardioverter implantabil împotriva amiodaronei. Circulaţie, 101, 1297.

Kuck, KH, Cappato, R., Siebels, J., et al. (2000). Comparaţie randomizată a terapiei medicamentoase antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienţii resuscitaţi din stop cardiac. Studiul asupra stopului cardiac Hamburg (CASH). Circulaţie, 102, 748.

116a. Pinski, SL, Yao, Q., Epstein, A. şi anchetatorii AVID şi colab. (2000). Determinanţi ai rezultatului la pacienţii cu tahiaritmii ventriculare susţinute: registrul studiului Antiaritmice versus defibrilatoare implantabile (AVID). Am Heart J, 139, 804.

116b. O'Callaghan, PA, Poloniecki, J., Sosa-Suarez, G., et al. (2001). Rezultatul clinic pe termen lung al pacienţilor cu infarct miocardic anterior după ablaţia paliativă cu cateter cu radiofrecvenţă pentru tahicardie ventriculară frecventă. Am J Cardiol, 87, 975.

116c. Reddy, VY, Reynolds, MR, Neuzil, P., şi colab. (2007). Ablaţia profilactică cu cateter pentru prevenirea terapiei cu defibrilator. N Engl J Med, 357, 2717.

116d. Elefteriades, JA, Biblo, LA, Batsford, WP, et al. (1990). Modele în evoluţie în tratamentul chirurgical al tahiaritmiilor ventriculare maligne. Ann Thorac Surg, 49, 94.

Maron, BJ, Shen, WK, Link, MS şi colab. (2000). Eficacitatea cardioverter-defibrilatoare implantabile pentru prevenirea morţii subite la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică. N Engl J Med, 342, 365.

117a. Maron, BJ, McKenna, WJ, Danielson, GK şi colab. (2003). Colegiul American de Cardiologie/Societatea Europeană de Cardiologie document de consens de experţi clinici privind cardiomiopatia hipertrofică. Un raport al Grupului operativ al Fundaţiei Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens de experţi clinici şi Comitetului pentru Ghid de practică al Societăţii Europene de Cardiologie. J Am Coll Cardiol, 42,1687.

Phang, RS, Kang, D., Tighiouart, H., et al. (2006). Risc ridicat de aritmii ventriculare la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată neischemică care se prezintă cu sincopă. Am J Cardiol, 97, 416.

Fonarow, GC, Feliciano, Z., Boyle, NG, et al. (2000). Supravieţuire îmbunătăţită la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată neischemică şi sincopă trataţi cu un cardioverter-defibrilator implantabil. Am J Cardiol, 85, 981.

Olshansky, B., Poole, JE, Johnson, G., pentru anchetatorii SCD-HeFT, şi colab. (2008). Sincopa prezice rezultatul pacienţilor cu cardiomiopatie. J Am Coll Cardiol, 51, 1277.

Iacoviello, M., Forleo, C., Guida, P., et al. (2007). Dinamica repolarizării ventriculare oferă informaţii independente de prognostic faţă de evenimentele aritmice majore la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. J Am Coll Cardiol, 50(3), 225-231.

Maria, R., Gavazzi, A., Caroli, A., et al. (1992). Aritmiile ventriculare în cardiomiopatia dilatativă ca semn distinctiv de prognostic independent. Am J Cardiol, 69, 1451-1457.

Teerlink, JR, Jalaluddin, M., Anderson, S., şi colab. (2003). Aritmiile ventriculare ambulatorii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă nu prezic în mod specific un risc crescut de moarte subită. Anchetatorii PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation). Circulaţie, 101(1), 40-46.

Grimm, W., Christ, M., Bach, J., et al. (2003). Stratificarea riscului de aritmie neinvazivă în cardiomiopatia dilatată idiopatică: rezultatele studiului Marburg Cardiomyopathy. Circulation, 108(23), 2883-2891.

Becker, R., Haass, M., Ick, D., şi colab. (2003). Rolul tahicardiei ventriculare nesusţinute şi al stimulării ventriculare programate pentru stratificarea riscului la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Bas Res Cardiol, 98(4), 259-266.

Kearney, MT, Fox, KA, Lee, AJ şi colab. (2004). Predicţia morţii subite la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică uşoară până la moderată. Heart, 90(10), 1137-1143.

Fauchier, L., Douglas, J., Babuty, D., et al. (2005). Dispersia QT în cardiomiopatia dilatată neischemică. O evaluare pe termen lung. Eur J Heart Fail, 7(2), 277-282.

Szabo, BM, van Veldhuisen, DJ, Crijns, HJ şi colab. (1994). Valoarea monitorizării electrocardiografice ambulatorie pentru a identifica riscul crescut de moarte subită la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă şi insuficienţă cardiacă. Eur Heart J, 15(7), 928-933.

Doval, HC, Nul, DR, Grancelli, HO, et al. (1996). Tahicardie ventriculară nesusţinută în insuficienţa cardiacă severă. Marker independent al creşterii mortalităţii din cauza morţii subite. Anchetatorii GESICA-GEMA. Circulation, 94(12), 3198-3203.

Watanabe, J., Shinozaki, T., Shiba, N., şi colab. (2006). Acumularea markerilor de risc prezice incidenţa morţii subite la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 8(3), 237-422.

Gradman, A., Deedwania, P., Cody, R., et al. (1989). Predictori ai mortalităţii totale şi a morţii subite în insuficienţa cardiacă uşoară până la moderată. Grupul de studiu captopril-digoxină. J Am Coll Cardiol, 14(3), 564-570.

CAPITOLUL 54

Transplantul cardiac

Mariell Jessup şi Michael Acker

Transplantul cardiac este tratamentul de elecţie pentru pacienţii eligibili cu insuficienţă cardiacă refractară. Cu toate acestea, beneficiul de supravieţuire al transplantului cardiac în insuficienţa cardiacă avansată, în comparaţie cu tratamentul convenţional, nu a fost niciodată testat într-un studiu prospectiv randomizat. Norman E. Shumway şi colegii săi au dezvoltat tehnici chirurgicale pentru procedură încă din 1966, iar Christiaan Barnard a efectuat primul transplant cardiac uman clinic în 1967.1 În anii 1980, când a fost reunit un grup de revizuire, Administraţia de finanţare a asistenţei medicale din SUA (HCFA) a ajuns la concluzia că transplantul de inimă nu mai era experimental. În consecinţă, în 1986, HCFA a emis regulamente propuse pentru rambursarea pacienţilor eligibili pentru Medicare, supuşi unui transplant de inimă în centre care au îndeplinit standardele de experienţă şi performanţă specificate de HCFA.

Multe progrese au avut loc în managementul primitorilor de transplant cardiac de la mijlocul anilor 1980, inclusiv noi modalităţi de imunosupresie, terapii pentru respingere cronică şi tehnici operative şi de conservare cardiace îmbunătăţite. Ca urmare, rata şi durata de supravieţuire au fost îmbunătăţite în aceeaşi perioadă de timp. Rata de supravieţuire la 3 ani din 1975 până în 1981, înainte de utilizarea de rutină a ciclosporinei, a fost de 40%; în comparaţie, din 1982 până în 1994, epoca utilizării timpurii a ciclosporinei, această rată a fost de 70%.2 Numărul de proceduri de transplant de inimă la nivel mondial a scăzut oarecum de la vârful de aproximativ 4500 pe an în 1994, ceea ce reflectă probabil terapii medicale şi dispozitive mai bune pentru insuficienţa cardiacă şi o mai bună înţelegere a numărului de indicatori non-diagnostici ai insuficienţei cardiace3, a numărului potenţial de prognostic al organelor. donatorii nu pot satisface cererea creată de listele de aşteptare în creştere pentru transplanturi de inimă. Ca urmare, au fost create şi alte modalităţi de tratare a insuficienţei cardiace în stadiul D (cronic, progresiv şi refractar) şi sunt evaluate în studii clinice (vezi capitolul 61).4 Mai recent, pentru mulţi pacienţi trimişi pentru transplant de inimă, una, dacă nu mai multe, dintre opţiunile terapeutice alternative a eşuat de obicei5, iar pacienţii devin din ce în ce mai îmbătrâniţi şi bolnavi de boli. De asemenea, criteriile de selecţie pentru donatori s-au extins pentru a creşte numărul de organe disponibile.6 Ca urmare a acestor modificări, pacienţii selectaţi pentru transplant de inimă sunt din ce în ce mai mult cei cu boală mai acută şi, în acelaşi timp, organele disponibile au fost de o calitate mai slabă1-7.

## POPULAŢIA DE PACIENŢI

### Ce pacienţi trebuie luaţi în considerare pentru transplant?

Scopul efectuării unui transplant de inimă pentru un pacient individual este de a prelungi viaţa şi de a îmbunătăţi calitatea generală a vieţii. Niciun algoritm unic de prognostic nu permite clinicienilor să prezică cu exactitate morbiditatea sau mortalitatea iminentă la un pacient individual, deşi sistemele de scorare multiple au

**FIGURA 54-1 Diagramă care ilustrează evaluarea unui pacient pentru transplant cardiac. IMC, indicele de masă corporală; VEMS, volumul expirator forţat; FVC, capacitate vitală forţată; HIV, virusul imunodeficienţei umane; VAD, dispozitiv de asistenţă ventriculară.**

cu risc pentru un rezultat slab fără transplant; cu toate acestea, ele manifestă adesea semne și simptome de insuficiență de organ terminal a sistemelor pulmonar, hepatic și renal, care pot semnala un prognostic neplăcut chiar și în cazul unei proceduri de transplant.

Fiecare pacient trebuie apoi să fie supus unei evaluări medicale și psihosociale extinse de către echipa de transplant pentru a detecta contraindicațiile transplantului și pentru a determina în continuare prognosticul, urgența transplantului și starea imunologică. Există o serie de contraindicații relative la transplantul de inimă; una dintre cele mai dezbătute și variabile între centre este limita superioară de vârstă de luat în considerare. În general, pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt neeligibili; mai des, astfel de pacienți sunt supuși unei intervenții chirurgicale reparatorii cu risc ridicat, implantare de dispozitive permanente de asistență cardiacă sau terapii investigaționale, cum ar fi transplantul de celule, sau pot primi inimi dintr-o listă alternativă de donatori mai puțin optimi. prin urmare, centrele individuale trebuie să-și stabilească propria limită de vârstă.17-18 Prezența unei malignități active sau recente sau a diabetului zaharat cu afectare severă a organelor terminale limitează speranța de viață după transplant și acestea sunt motive comune pentru care potențialii primitori sunt ineligibili. Boala pulmonară semnificativă complică managementul postoperator și exclude posibilitatea unei funcționări fizice normale; Extremele de greutate, măsurate prin indicele de masă corporală, s-au dovedit, de asemenea, că agravează prognosticul posttransplant.4 Pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și disfuncție renală sunt, în general, ineligibili pentru transplant cardiac, deoarece funcția renală anormală crește morbiditatea după transplant. Astfel, este important să se distingă clar pacienții cu insuficiență renală potențial reversibilă de pacienții la care disfuncția renală este asociată cu boală renală avansată, ireversibilă în stadiu terminal. La multe centre de transplant, procedurile combinate de transplant inimă-rinichi sunt efectuate la pacienți selectați.19,20

Hipertensiunea arterială pulmonară – indiferent dacă este însoțită de o rezistență vasculară pulmonară mai mare de 6 unități Wood care nu poate fi redusă prin terapie medicală sau care apare după plasarea unui dispozitiv de asistență ventriculară (VAD) – este considerată o contraindicație absolută pentru transplantul cardiac. În cazul hipertensiunii pulmonare fixe, ventriculul drept al donatorului eșuează adesea, ceea ce duce în multe cazuri la

mortalitate postoperatorie precoce.21 În unele centre, pacienţii individuali cu presiuni pulmonare ireversibile pot fi luaţi în considerare pentru o procedură combinată de transplant inimă-plămân. Alte afectiuni comorbide pot afecta negativ decizia echipei de transplant de a lua in considerare in continuare un potential beneficiar; aceste afecţiuni includ hepatita C sau ciroza, boala vasculară periferică sau cerebrală, neuropatia avansată, statutul de virus al imunodeficienţei umane (HIV), dependenţa de alcool sau de droguri ilicite şi tulburări sociale sau psihiatrice. Consilierea adecvată a pacientului care nu este eligibil pentru transplant de inimă ar trebui să includă pregătirea pentru sfârşitul vieţii şi discuţii despre posibile abordări investigaţionale.22

Fiecare pacient este supus unei evaluări imunologice, care este din ce în ce mai sofisticată, pentru a determina grupa sanguină ABO; screening-ul de anticorpi; testarea anticorpilor reactiv panel (PRA); şi tiparea antigenului leucocitar uman (HLA). Prezenţa şi nivelurile de anticorpi anti-HLA sunt determinate prin testarea citotoxică în care serul primitorului este incubat cu limfocite de la 30 până la 60 de indivizi care reprezintă o gamă largă de antigene HLA. Valoarea PRA este exprimată ca procent din membrii panoului celular care suferă citoliză şi este considerată pozitivă dacă mai mult de 10% dintre membrii panoului celular sunt supuşi citolizei. Testul PRA poate identifica prezenţa anticorpului anti-HLA circulant, dar nu specificitatea sau puterea anticorpului. Testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) şi citometria în flux pot determina, de asemenea, PRA şi sunt mai sensibile decât testul citotoxic.23

Cea mai frecventă cauză de sensibilizare, sau niveluri crescute de PRA, este sarcina; totuşi, sensibilizarea poate apărea şi cu transfuzii, transplant prealabil sau inserarea unui VAD. Pacienţii cu PRA care depăşeşte 10%, de obicei, trebuie să fie supuşi unei potriviri încrucişate prospective pentru a identifica un donator potenţial. Aceasta presupune testarea serului primitorului cu celule donatoare, în prezenţa complementului, pentru a vedea dacă apare citotoxicitatea. Distrugerea celulelor prezintă un potenţial crescut inacceptabil pentru respingere acută sau respingeri mai cronice, recurente. Pacienţii foarte sensibilizaţi - cei cu niveluri circulante ridicate de anticorpi preformaţi - trebuie adesea să aştepte perioade lungi înainte de a putea fi găsit un donator adecvat.

Tehnicile imunologice mai noi şi mai sensibile au cuantificat în continuare tipul şi numărul de anticorpi circulanţi la pacienţii care aşteaptă transplantul şi au provocat echipele de transplant să ştie care potenţiali donatori sunt acceptabili. Mai mult, tehnicile de potrivire încrucişată pot fi realizate numai pentru donatori şi beneficiari dintr-o singură regiune geografică, iar echipele trebuie să călătorească din ce în ce mai mult în afara unei regiuni pentru donatori; acest lucru face dificilă obţinerea de organe donatoare pentru pacienţii lor sensibilizaţi în aşteptare. Metodele de potrivire încrucişată virtuală sunt acum utilizate cu un oarecare succes, în care testele cu granule de un singur antigen pe bază de citometrie de flux permit identificarea clară a specificităţii anticorpilor. Potenţialii donatori cu aceşti antigeni pot fi evitaţi şi un donator compatibil poate fi selectat fără a fi nevoie de potrivire încrucişată prospectivă. Acest lucru creşte numărul de potriviri de donatori în afara ariei geografice a organizaţiei locale de prelevare de organe.24-25

Managementul pacientului care aşteaptă transplantul cardiac

În Statele Unite, transplantul de organe solide este reglementat, auditat şi facilitat de guvern. United Network for Organ Sharing (UNOS) este organizaţia naţională care menţine listele de aşteptare pentru transplantul de organe şi alocă organele donatoare identificate; este organizat pe regiuni din întreaga ţară şi integrat strâns cu organizaţiile locale de prelevare de organe. Inimile donatorilor sunt alocate beneficiarilor în funcţie de un statut de prioritate care este standardizat la nivel naţional. Starea prioritară se bazează pe nivelul de urgenţă medicală al primitorului, tipul de sânge, dimensiunea corpului şi durata de timp la un anumit nivel de stare. Pacienţilor care aşteaptă un transplant de inimă li se atribuie un statut de risc în funcţie de nivelul de sprijin medical de care au nevoie. Pacienţilor care pot fi menţinuţi în siguranţă şi cu succes în afara spitalului li se atribuie statutul de cea mai scăzută prioritate, statutul 2. Prioritatea intermediară este acordată pacienţilor care necesită spitalizare şi un anumit sprijin inotrop continuu sau care necesită terapie VAD continuă (statusul 1B). Prioritatea cea mai mare (starea 1A) este atribuită pacienţilor care necesită doze mari, infuzii continue, inotrope sau suport mecanic, cum ar fi o pompă cu balon intra-aortic (IABP), ventilator sau terapie VAD. Astfel de pacienţi în stare critică trebuie să fie localizaţi într-o unitate de terapie intensivă şi să fie supuşi monitorizării hemodinamice continue cu catetere Swan-Ganz. Pacienţilor cu VAD în loc şi care aşteaptă transplantul li se oferă o listă automată de 30 de zile cu statutul 1A, calendarul fiind la discreţia centrului. Ulterior, dacă funcţia VAD este normală, pacientul este reatribuit la starea 1B. Inimile donatorilor sunt oferite geografic (în funcţie de locaţia donatorului) şi secvenţial (pacienţilor cu cea mai mare prioritate şi grupa de sânge adecvată). Acest proces a fost facilitat de un sistem computerizat care necesită ca echipele de transplant să aibă acces online în orice moment. Cu toate acestea, viteza şi sincronizarea sunt aspecte critice ale alocării optime a donatorului, deoarece donatorii potenţiali există adesea într-un mediu hemodinamic instabil care poate afecta viabilitatea inimii donatorului. În plus, transportul inimii donatorilor este în general limitat de un timp „ischemic la rece" (durata viabilităţii organului între recoltare şi implantare) de aproximativ 4 ore.

Timpul de aşteptare înainte de transplant în cele 11 regiuni donatoare UNOS variază considerabil, la fel ca şi provocările pentru echipele individuale de transplant în gestionarea primitorilor în aşteptare în Statele Unite. Capacitatea potenţialilor beneficiari de a fi listaţi şi de a primi un transplant de organ este influenţată de o serie de factori diferiţi, inclusiv sexul candidatului, mărimea şi grupa sanguină, starea de presensibilizare, sursa asigurării de sănătate sau lipsa acesteia, tipul de boală cardiacă, proximitatea unui centru de transplant şi chiar numărul altor centre de transplant din regiune. Informaţiile despre aceştia şi mulţi alţi parametri ai programului de transplant din Statele Unite sunt disponibile publicului pe o varietate de site-uri web, inclusiv site-ul web oficial al UNOS (http://www. unos.org/), pe care datele specifice site-ului pot fi, de asemenea, comparate la nivel naţional sau pe oraş sau regiune. Din aproximativ 2000, un număr tot mai mare de primitori de transplant de inimă au fost enumeraţi şi au fost supuşi transplantului ca statutul 1A sau 1B, în comparaţie cu statutul mai puţin urgent din anii trecuţi.26 Acest fapt reflectă probabil utilizarea tot mai mare a VAD ca metodă de trecere la pacienţii bolnavi disperaţi înainte de transplant; mai

devreme, pacienţi similari ar fi murit. Dispozitivele mecanice de suport permit adesea ca pacienţii să fie gestionaţi cu succes ca ambulatori în timp ce aşteaptă transplantul, dar implantarea dispozitivului califică primitorul la cel puţin un statut 1B sau mai urgent. Există o dezbatere considerabilă cu privire la rezultatul pacienţilor cu VAD, în comparaţie cu pacienţii care au fost supuşi unui transplant fără un VAD prealabil, cu argumente puternice de ambele părţi.27 Cu toate acestea, datele disponibile de la Reţeaua de Procurare şi Transplant de Organe (OPTN) şi de pe site-ul Registrului Ştiinţific al Recipienţilor de Transplant (SRTR) (www.ustransplant.org) nu sugerează că starea de supravieţuire generală a pacienţilor aflaţi sub transplant nu este diferită pentru pacienţii care suferă de transplant. 1B sau 2, aşa cum este ilustrat în Figura 54-2.

Pacienţii care aşteaptă transplantul trebuie reevaluaţi în mod regulat pentru posibilitatea agravării stării, ceea ce ar necesita o schimbare a priorităţii; dezvoltarea unei noi afecţiuni comorbide care ar împiedica transplantul; sau o îmbunătăţire clinică semnificativă care ar justifica o reconsiderare a listei. O analiză a datelor OPTN/SRTR sugerează că rata generală de deces în rândul pacienţilor care aşteaptă transplantul de inimă a scăzut de la 220 la 142 de pacienţi la 1000 de pacienţi-ani expuşi riscului.26 În plus, toate echipele de transplant recunosc că unii pacienţi sunt scoşi de pe lista de aşteptare în fiecare an datorită îmbunătăţirii clinice marcante, în ciuda îngrijirii mari a selecţiei pacientului28.

## PROCEDURA DE TRANSPLANT CARDIAC

### Donatorul cardiac

Având în vedere creşterea cererii de organe, managementul eficient al donatorului şi selecţia meticuloasă sunt cruciale pentru menţinerea rezultatelor excelente ale transplantului. Reprezentanţii de aprovizionare de organe au devenit foarte calificaţi în evaluarea rapidă, dar aprofundată a potenţialilor donatori, deseori de screening pentru recolte de organe multiple de la un singur donator. Evident, orice istoric medical despre donator este crucial, inclusiv orice tulburări cardiovasculare relevante înainte de moartea cerebrală. Toţi donatorii sunt testaţi pentru boli transmisibile, inclusiv tulburări virale, cum ar fi hepatita şi infecţia cu HIV. Spre deosebire de donarea în băncile de sânge, donatorii cu factori de risc comportamentali nu sunt împiedicaţi să contribuie la aprovizionarea cu organe. În consecinţă, clinicienii au dezbătut din ce în ce mai mult riscul asociat cu transplantul şi cât de mult din riscul asociat donatorului ar trebui transmis potenţialului primitor.29 Informaţiile specifice care sunt relevante pentru evaluarea adecvării donatorului cardiac includ, de asemenea, prezenţa sau absenţa traumatismului toracic, stabilitatea hemodinamică a donatorului, cerinţele presoare şi inotrope, durata stopului cardiac şi numărul de episoade de resuscitare cardiacă şi de resuscitare. prin care s-a gestionat hipotensiunea arterială. Ecocardiografia este o metodă de screening nepreţuită pentru evaluarea potenţialilor donatori. Unii potenţiali donatori suferă o deteriorare hemodinamică cauzată de moartea cerebrală, care necesită perfuzii inotrope sau presoare şi administrare substanţială de lichide, cu tulburări ulterioare ale electroliţilor şi concentraţiei hemoglobinei. Instabilitatea cardiovasculară rezultată duce la o stare suboptimă a unor inimi donatoare şi a agravat problema deficitului de donatori. Pentru a creşte randamentul

donatorului, au fost publicate recomandări pentru a îmbunătăţi evaluarea şi utilizarea cu succes a potenţialilor donatori cardiaci.0-30

Timpul acceptabil de „ischemie la rece" pentru transplantul cardiac este de aproximativ 4 ore. Timpul ischemic prelungit s-a dovedit a fi un factor de risc semnificativ pentru mortalitatea după transplantul cardiac, în special atunci când este cuplat cu alţi factori de risc, cum ar fi vârsta mai înaintată a donatorului. În primele două decenii de transplant de inimă, limita superioară a vârstei donatorului era de 35 de ani, dar acum donatorii mai în vârstă sunt utilizaţi frecvent; o vârstă de până la 60 de ani este considerată sigură de majoritatea centrelor.31 A devenit destul de standard să se efectueze cateterism cardiac la donatorul mai în vârstă pentru a clarifica în continuare integritatea circulaţiei coronariene. Decizia finală de a accepta o inimă pentru transplant este luată în momentul recoltării, după examinarea directă a inimii pentru infarct miocardic, traumatism, calcificare coronariană, hipertrofie ventriculară stângă sau dilatare. Echipa de recoltare comunică decizia echipei de transplant a spitalului primitor, astfel încât primitorul să fie pregătit pentru operaţie.

Una dintre principalele probleme considerate a fi responsabile pentru eşecul precoce al grefei după transplant este protecţia miocardică inadecvată în timpul transportului ischemic prelungit.1,32,33 Tehnicile actuale de conservare a miocardului permit intervenţii pe parcursul a cinci faze diferite ale procedurii de transplant: managementul cardiovascular al donatorului; protecţie în timpul explantării; protecţie în timpul transportului către centrul destinatar; protectie in timpul implantarii; şi protecţie în timpul perioadei de reperfuzie imediată.34,35 Protecţia optimă a inimii donatorilor, se speră, va extinde în cele din urmă grupul potenţial de donatori şi va îmbunătăţi funcţia grefei timpurii. Mai mult, leziunea endotelială care apare în timpul preluării, conservării şi reperfuziei de organe, precum şi leziunea continuă pe durata de viaţă a alogrefei cardiace, are ca rezultat activarea endoteliului.30 Dacă strategiile de protecţie pot reduce cu succes daunele ischemie-reperfuzie, rezultatele transplantului de inimă pe termen lung pot fi îmbunătăţite prin efectele protectoare ale dezvoltării celulelor cardiace, care ar reduce efectele protectoare asupra celulelor cardiace. vasculopatia alografă (CAV). Acest obiectiv a stimulat dezvoltarea de noi dispozitive care sunt concepute pentru a proteja în continuare inima recoltată în timpul transportului prin circulaţie continuă fără sânge sau sisteme autologe cu perfuzie de sânge.32

Consideraţii chirurgicale

Cele mai frecvente două abordări chirurgicale pentru implantarea inimii donatorului sunt anastomozele biatriale şi bicavale (Figura 54-3). Tehnica anastomozei biatriale a avut de multă vreme reputaţia de a fi simplă, sigură şi reproductibilă; sunt realizate patru linii de sutură în atriul stâng, artera pulmonară, aortă şi atriul drept. Tehnica anastomozei bicavale a fost introdusă la începutul anilor 1990 cu intenţia de a reduce dimensiunea atrială dreaptă, de a minimiza distorsiunea inimii primitoare, de a păstra căile de conducere atrială şi de a reduce regurgitarea tricuspidiană. Această procedură alternativă implică cinci anastomoze: atriul stâng, artera pulmonară, aorta, vena cavă inferioară şi vena cavă superioară. Deşi nu a existat un studiu prospectiv care să stabilească superioritatea oricărei

tehnici, tehnica bicavală este acum efectuată mai des în Statele Unite, în primul rând pentru că pare să scadă nevoia de stimulatoare cardiace permanente la primitorii de transplant.37-39 Unii chirurgi au devenit din ce în ce mai interesaţi de tehnici pentru a minimiza insuficienţa tricuspidiană ulterioară şi au descris anuloplastia chirurgicală tricuspidiană efectuată4 concomitent cu transplantul tricuspidian.

**FIGURA 54-3 Tehnici chirurgicale pentru transplantul cardiac. A, Tehnica standard Shumway (biatrială) de transplant de inimă ortotopică. B, Tehnica bicavală de transplant cardiac ortotopic. (Modificat din Al Khaldi A, Robbins RC. Noi direcţii în transplantul cardiac. Annu Rev Med 2006;57:455)**

Mulţi candidaţi la transplant li s-au implantat dispozitive stimulatoare cardiace sau defibrilatoare cardiace în anii care au precedat nevoia de transplant. Aceste dispozitive sunt de obicei îndepărtate chirurgical la sfârşitul operaţiei de transplant, după ce toracele a fost închis. De asemenea, intervenţia chirurgicală anterioară pe inimă - cel mai frecvent, procedurile de bypass de arteră coronară - prelungeşte timpul necesar pregătirii primitorului pentru a primi inima donatorului şi creşte riscul de sângerare în timpul şi după intervenţia chirurgicală. Aşa cum vârsta la momentul transplantului a crescut din 2000, la fel a crescut şi numărul pacienţilor care au suferit o intervenţie chirurgicală anterioară pe inimă. Cea mai importantă este faptul că numărul de pacienţi care urmează să fie supuşi transplantului cu VAD-uri instalate a crescut constant, astfel încât procedurile de transplant sunt mai riscante şi duc la mai multe sângerări.41-46.

Cel mai frecvent motiv pentru eşecul de a înţărca un pacient cu transplant de inimă de la bypass cardiopulmonar este insuficienţa cardiacă pe partea dreaptă, evidenţiată de un debit cardiac scăzut, în ciuda creşterii presiunii venoase centrale. În domeniul chirurgical, se poate observa că camerele inimii drepte se dilată şi se contractă slab. Ecocardiografia transesofagiană intraoperatorie (TEE) arată un ventricul drept dilatat, slab contractat şi un ventricul stâng subumplut, care se contractă puternic. Funcţia ventriculului drept poate fi îmbunătăţită cu agenţi inotropi şi vasodilatatoare pulmonare, dar importanţa prognostică a rezistenţei vasculare pulmonare preoperatorii devine evidentă în primele ore după intervenţie chirurgicală47-48.

MANAGEMENTUL POSTOPERATORII PRECOCE

Probleme cardiovasculare

În general, managementul primitorului transplantului de inimă la începutul intervenţiei chirurgicale nu diferă substanţial de cel după alte proceduri pe cord deschis, deşi primitorul transplantului este în general debilitat după ce a suferit insuficienţă cardiacă severă timp de

săptămâni sau luni înainte de operaţie. Beneficiarii de transplant cardiac merg adesea la intervenţii chirurgicale cu hemodinamică profund perturbată şi insuficienţă renală semnificativă. Managementul postoperator trebuie întreprins cu o analiză atentă a producţiei de urină şi a funcţiei renale, deoarece o creştere a nivelului de creatinine poate necesita o schimbare a regimului imunosupresor. Supraîncărcarea lichidă rezultată poate servi la supradistensia unui ventricul drept care se luptă. Mulţi pacienţi manifestă edem generalizat în prima săptămână după operaţie; cu toate acestea, în general răspunde la diureticele intravenoase. Alterările vasomotorii ale sistemului vascular periferic care duc la edem tisulare contribuie la această apariţie.

Deoarece inima donatorului este denervată după implantarea chirurgicală, bradicardia este o problemă frecventă şi ar trebui să fie disponibil un medicament P-agonist cu acţiune directă. Sondele de stimulare temporară sunt necesare pentru toţi primitorii, deoarece majoritatea sunt dependenţi de stimulatoare cardiace externe pentru un număr de zile după operaţie; 10% până la 15% dintre primitorii de transplant necesită un stimulator cardiac permanent.46 Recipienţii de transplant cardiac au nevoie de obicei de sprijin cronotrop şi inotrop pentru câteva zile în unitatea de terapie intensivă, timp după care perfuziile sunt înţărcate conform toleranţei. Multe centre folosesc izoproterenol în acest scop din cauza lipsei efectelor vasoconstrictoare asupra sistemului vascular pulmonar. Agenţii inhalatori au fost utilizaţi pentru a obţine vasodilataţie pulmonară selectivă la primitorii de transplant cardiac, în special la cei cu hipertensiune pulmonară preoperatorie. Oxidul nitric inhalat este un vasodilatator puternic care are un efect selectiv asupra vascularizaţiei pulmonare datorită defalcării sale rapide în plămân.47 S-a demonstrat că administrarea de oxid nitric la primitorii de transplant de inimă cu hipertensiune pulmonară reduce rezistenţa vasculară pulmonară şi îmbunătăţeşte funcţia ventriculului drept. Iloprost, un analog carbaciclin al prostaglandinei I2, poate fi aerosolizat şi a fost administrat sub formă de inhalare pentru a trata hipertensiunea pulmonară severă. Agenţii inhalaţi, administraţi prin ventilator, sunt iniţiaţi în sala de operaţie şi continuaţi până la stabilizarea funcţiei ventriculare drepte.

Imunosupresie

Centrele de transplant cardiac din întreaga lume au abordări individuale ale managementului imunomodulării pentru primitorii de transplant, astfel încât inima donatorului să nu fie respinsă. Toate centrele aderă la principiul că niciun pacient care urmează un transplant de inimă nu prezintă un risc scăzut de respingere. În schimb, este mai adecvat să se stratifice pacienţii ca cei cu risc mediu şi cei cu risc ridicat de respingere ulterioară. Înainte de operaţia de transplant, pacienţii cu risc crescut de respingere includ pe cei cu anticorpi preformaţi (de exemplu, pacienţi sensibilizaţi), de obicei secundare unei intervenţii chirurgicale anterioare care au necesitat transfuzii; paciente gravide; pacientii care asteapta pe dispozitive mecanice de asistenta circulatorie; şi, eventual, pacienţii afro-americani.43 În plus, este util să se caracterizeze pacienţii ca având un risc mai mare de a dezvolta afecţiuni comorbide importante după transplant, inclusiv infecţie, insuficienţă renală acută sau agravarea diabetului, deoarece un regim imunosupresor poate fi necesar să

fie modificat în consecinţă. După transplant, un profil de risc poate fi adaptat suplimentar în funcţie de informaţiile retrospective de potrivire încrucişată şi statutul de citomegalovirus al donatorului şi al primitorului. Se elaborează astfel o strategie de imunosupresie pentru fiecare pacient pe baza riscului de respingere şi a riscului de a dezvolta complicaţii importante ale terapiei medicamentoase imunosupresoare.1,49-52 Cu toate acestea, majoritatea regimurilor imunosupresoare încep cu utilizarea simultană a trei clase de medicamente: glucocorticoizi, inhibitori ai calcineurinei şi agenţi antiprolifere. Într-un subgrup de pacienţi, echipele de transplant

Terapia de inducţie în perioada perioperatorie

Terapia de inducţie este o aplicare eterogenă a medicamentelor cu anticorpi perioperatori utilizate în combinaţie cu un regim imunosupresor de bază în transplantul de organe solide. Scopul final al inducţiei este de a inhiba numai celulele T care răspund la antigenul donor. Scopul tratamentului de inducţie este ca primitorul să obţină o lipsă de răspuns imunologic la transplant în prezenţa unui sistem imunitar complet funcţional (toleranţă specifică donatorului). Pentru această formă de terapie au fost utilizaţi atât anticorpi policlonali, cât şi monoclonali; utilizarea lor depinde de instituţie şi de ţară. Terapia de inducţie este utilizată în prezent la aproximativ 40% dintre primitorii de transplant de inimă.53-55 Teoretic, agenţii de inducţie ar trebui să reducă rata globală de respingere, dar beneficiul lor principal în prezent pare să fie întârzierea respingerii celulare în primele 4 până la 8 săptămâni ale perioadei postoperatorii timpurii, când disfuncţia renală este cea mai îngrijorătoare. Terapia de inducţie poate permite utilizarea mai puţin agresivă a inhibitorilor de calcineurină, care ar economisi funcţia renală iniţial, în perioada cea mai vulnerabilă.

Medicamentele utilizate pentru inducţie includ globuline antitimocitare (anticorpi policlonali) şi anticorpul anti-CD3 OKT3 şi antagoniştii receptorilor de interleukin-2 daclizumab şi basiliximab (agenţi monoclonali). OKT3 a fost utilizat pe scară largă ca inducţie în trecut, dar practic a dispărut ca opţiune din cauza ratelor de respingere crescute ulterioare şi a apariţiei limfoamelor.56 Globulinele antitimocitare sunt în prezent utilizate mai frecvent în primele 3 până la 7 sau chiar 14 zile după transplant, în ciuda unui deficit de date privind eficacitatea pacientilor cu transplant de cord. Utilizarea basiliximab a fost explorată în trei studii: unul în care medicamentul a fost comparat cu inducerea OKT357 şi două în care basiliximabul a fost comparat cu placebo într-un design randomizat.58-59. În comparaţie cu placebo, a apărut o întârziere semnificativă a respingerii cu basiliximab, dar este posibil ca ratele de respingere tardivă să fi crescut. Sa constatat că basiliximabul nu este inferior globulinei antitimocite de iepure pentru prevenirea respingerii acute într-un studiu de 35 de pacienţi.60 Daclizumab, în comparaţie cu lipsa inducţiei, a redus respingerea fără o creştere a mortalităţii. crossmatch retrospectiv îngrijorător), dar nu există încă date convingătoare în populaţia de primitori de transplant de inimă şi ei sunt subiectul unei controverse considerabile.53,62,63.

Imunosupresie de întreţinere

După cum sa menţionat anterior, regimurile imunosupresoare încep cu utilizarea simultană a trei clase de medicamente: glucocorticoizi, inhibitori ai calcineurinei şi agenţi antiproliferativi. În perioada imediat postoperatorie se administrează parenteral, cu o trecere rapidă la formulări orale. Corticosteroizii sunt agenţi antiinflamatori nespecifici care acţionează în principal prin epuizarea limfocitelor. Pacienţii primesc doze mari de steroizi iniţial intravenos şi apoi oral, care se reduc treptat în următoarele 6 luni; scopul este adesea retragerea completă a terapiei cu steroizi. În multe centre, steroizii sunt administraţi cu câteva ore înainte de operaţia de transplant. Efectele secundare includ aspect cushingoid, hipertensiune arterială, dislipidemie, creştere în greutate cu obezitate centrală, formare de ulcer peptic şi sângerare gastro-intestinală, pancreatită, modificări de personalitate, formarea cataractei, hiperglicemie care progresează spre diabet indus de steroizi şi osteoporoză cu necroză avasculară a osului. Profilul advers bine-apreciat al corticosteroizilor a determinat dezvoltarea unui număr de strategii inovatoare pentru a le elimina cât mai curând posibil după operaţia de transplant. Corticosteroizii sunt, de obicei, medicamentul de primă alegere pentru tratarea respingerii acute.64-65

Există doi inhibitori ai calcineurinei: ciclosporină şi tacrolimus. Principalul lor mecanism de acţiune implică legarea de proteine specifice pentru a forma complexe care blochează acţiunea calcineurinei, un participant cheie în activarea celulelor T. Inhibitorii calcineurinei servesc la blocarea căilor de transducţie a semnalului responsabile pentru activarea celulelor T şi B şi, prin urmare, acţionează în mod specific asupra sistemului imunitar şi nu afectează alte celule cu proliferare rapidă. Efectele adverse critice şi adesea limitative includ nefrotoxicitatea, la 40% până la 70% dintre pacienţi, şi hipertensiunea arterială cu dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi; ambele medicamente determină o incidenţă aproximativ echivalentă a acestor evenimente nefavorabile.64,66 Hirsutismul, hiperplazia gingivală şi hiperlipidemia sunt mai frecvente cu ciclosporină, iar diabetul şi neuropatia sunt mai frecvente cu tacrolimus. medicamente.64,65 Există niveluri terapeutice ţintă pentru ambele medicamente; aceste obiective sunt, de asemenea, ajustate în lunile şi anii următori după transplant. Nivelurile terapeutice au fost de obicei calculate cu probe de sânge minime, dar s-a demonstrat că concentraţia de ciclosporină la 2 ore după administrare (C2) este un predictor mai precis al expunerii totale la ciclosporină. În Statele Unite, tacrolimus este acum disponibil în formulări generice; prin urmare, acest medicament tinde să fie inhibitorul de calcineurină de elecţie în majoritatea centrelor.68,69 După cum sa discutat mai târziu, insuficienţa renală progresivă este o limitare majoră a inhibitorilor de calcineurină, iar investigatorii continuă să exploreze metode pentru a minimiza utilizarea acestora sau a o retrage cu totul62,66.

*Agenţii antiproliferativi inhibă direct sau indirect expansiunea clonelor de celule T şi B aloactivate. În această clasă, azatioprina a fost cel mai timpuriu agent utilizat şi a servit drept pilon al imunosupresiei chiar înainte de utilizarea de rutină a ciclosporinei. În anii 2000, micofenolatul de mofetil a înlocuit azatioprina ca medicament antiproliferativ de primă linie; mai multe studii randomizate au demonstrat superioritatea sa faţă de azatioprină.70-73 Micofenolatul de mofetil este hidrolizat în acid micofenolic, care inhibă sinteza de novo de purină. Efectul advers major atât al azatioprinei, cât şi al micofenolatului de mofetil este*

*leucopenia; utilizarea micofenolatului de mofetil poate fi limitată de diaree sau greață debilitantă. Este probabil ca combinația de micofenolat de mofetil și tacrolimus să potențeze efectele adverse individuale ale acestora.*

Sirolimus (numit adesea rapamicin) și everolimus sunt doi agenți mai noi care blochează activarea celulelor T după stimularea autocrină de către interleukina-2. De asemenea, se știe că inhibă proliferarea celulelor endoteliale și a fibroblastelor. Acțiunea lor o completează pe cea a inhibitorilor de calcineurină și atât sirolimus, cât și everolimus au fost utilizați ca agenți imunosupresivi de întreținere, ca alternative la agenții imunosupresori standard și ca medicamente de salvare pentru respingere. Sirolimus, o țintă a inhibitorului rapamicinei (mTOR) la mamifere, s-a dovedit că încetinește progresia CAV cu boala stabilită74-76 și s-a demonstrat că everolimus reduce atât respingerea acută, cât și CAV77. mai puțină dezvoltare ulterioară a CAV.72,73 Deoarece medicamentele inhibă proliferarea fibroblastelor, acestea pot provoca

dificultăți semnificative cu vindecarea rănilor și majoritatea centrelor nu le folosesc ca terapie inițială imediat după operația de transplant. Medicamentele au fost, de asemenea, asociate cu dezvoltarea unor revărsări pericardice semnificative. Sirolimus a fost din ce în ce mai utilizat pentru a înlocui inhibitorii calcineurinei ca strategie pentru ameliorarea disfuncției renale sau pentru a inversa hipertrofia ventriculară stângă.00-78-79.

Utilizarea îndelungată a combinației de întreținere de ciclosporină, azatioprină și steroizi a fost contestată într-un număr de studii. Tacrolimus plus micofenolat de mofetil și tacrolimus plus sirolimus au fost comparați cu ciclosporină plus micofenolat de mofetil într-un studiu multicentric.71 Rata globală de supraviețuire la un an nu a diferit între cele trei regimuri, dar a existat un respingere mai puțin semnificativă statistic, cu sau fără compromis hemodinamic, cu tacrolimus plus mycofenolat mofetil plus mycofenolat mofetil, decât cu tacrolimus mofetil plus mycofenolat mofetil. micofenolat de mofetil. În general, pacienții care au luat tacrolimus plus micofenolat de mofetil au avut o funcție renală și niveluri de trigliceride mai bune la 1 an. Acest studiu a fost esențial în promovarea tacrolimusului ca inhibitor primar al calcineurinei utilizat în întreaga lume. Cercetătorii din studiile ulterioare au explorat utilizarea conversiei unui inhibitor de calcineurină în sirolimus sau everolimus pentru un efect de economisire a rinichilor.80 Din păcate, multe dintre aceste abordări mai noi sunt implementate fără beneficiul unor studii riguroase, controlate.

Alte probleme potențiale de management perioperator

În plus față de problemele postoperatorii comune întâlnite după intervenția chirurgicală pe inimă, pacientul transplantat este frecvent debilitat și poate fi subnutrit, în special dacă el sau ea nu a fost susținut de un VAD. Problemele referitoare la reabilitarea exercițiului fizic și nutriția pot fi consumatoare de timp pentru echipa de transplant și provocatoare pentru pacient și familie. Depresia la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică este o apariție

obişnuită şi nu este imediat atenuată prin procedura de transplant.81-83 În plus, labilitatea emoţională marcată este frecventă la primitori şi este agravată de dozele mari de steroizi utilizate. Ca urmare, echipele de transplant de inimă de succes trebuie să se concentreze pe mai mult decât pe nevoile fizice ale noului beneficiar de transplant. Ocazional, stresul aşteptării pentru transplant epuizează adesea familia de resurse financiare şi de rezistenţă emoţională. Pe de altă parte, pacienţii sunt adesea reabilitaţi mult mai repede dacă li s-a lăsat timp să se recupereze din sindromul de insuficienţă cardiacă prin utilizarea suportului VAD înainte de a primi transplantul. Este esenţial ca un centru de transplant să aibă terapeuţi fizici, nutriţionişti şi asistenţi sociali sau psihologi dedicaţi care să poată acţiona în comun pentru a aborda aceste probleme noncardiovasculare.

## MANAGEMENTUL CRONIC AL PRINCIPATORULUI DE TRANSPLANT CARDIAC

### Respingere

Respingerea implică leziuni cardiace mediate de celule sau anticorpi care rezultă din recunoaşterea alografei cardiace ca non-self. Acest proces este clasificat în trei tipuri majore de respingere, conform criteriilor histologice şi imunologice: hiperacută, acută şi cronică.49,84-87 Respingerea hiperacută rezultă atunci când o pierdere bruscă a funcţiei alografei are loc în câteva minute până la ore după restabilirea circulaţiei în inima donatorului; este rar în transplantul modern. Fenomenul este mediat de anticorpi preexistenţi la antigenele alogene de pe celulele endoteliale vasculare ale organului donor, ceea ce este acum evitat cu tehnicile actuale de tipare HLA. Aceşti anticorpi fixează complementul care favorizează tromboza intravasculară. Ulterior, vascularizaţia grefei este obturată rapid şi apare o eşec rapid şi copleşitor a grefei cardiace.

Respingerea celulară acută sau respingerea mediată celular este un răspuns inflamator mononuclear, predominant limfocitar, care este îndreptat împotriva inimii donatorului, apare cel mai frecvent din prima săptămână până la câţiva ani după transplant şi apare la până la 40% dintre pacienţi în primul an după intervenţie chirurgicală. Evenimentul cheie atât în iniţierea, cât şi în coordonarea răspunsului de respingere este activarea celulelor T, moderată de interleukina-2, o citokină. Interleukina-2 este produsă de celulele CD4 şi, într-o măsură mai mică, de celulele CD8 şi exercită atât un răspuns autocrin, cât şi un răspuns paracrin. Spre deosebire de transplanturile renale şi hepatice, transplanturile cardiace nu au markeri serologici de încredere pentru respingere. Prin urmare, biopsia endomiocardică rămâne „standardul de aur" pentru diagnosticul de respingere acută. Biopsia se efectuează prin abord transjugular săptămânal şi apoi la două săptămâni timp de câteva luni; biopsia lunară continuă timp de 0 până la 12 luni în multe programe şi ani după aceea în unele. Respingerea mediată de celule este clasificată conform unui sistem universal agreat care este revizuit periodic (Tabelul 54-1).88

Factorii de risc pentru respingerea precoce includ vârsta mai tânără a primitorului, sexul feminin, donatorul de sex feminin, statutul serologic pozitiv pentru citomegalovirus, infecţiile anterioare, rasa primitorului afro-american şi numărul de nepotriviri HLA.43,89 Cel mai important este faptul că pacienţii care nu îşi iau sau nu tolerează medicamentele

imunosupresoare, în special la începutul cursului postoperator, prezintă un risc celular sever sau recurent de respingere. Apariţia unuia sau mai multor episoade de respingere tratată în primul an este un factor de risc atât pentru mortalitatea la 5 ani, cât şi pentru dezvoltarea bolii coronariene de transplant.90 De asemenea, tratamentul pentru respingerea acută în primele 0 luni după transplant contribuie la o reabilitare globală mai lentă a pacientului.

Agresivitatea tratamentului pentru respingerea mediată celular depinde de gradul biopsiei, corelaţia clinică, factorii de risc ale pacientului, istoricul de respingere, durata de timp după transplant şi dacă nivelurile ţintă ale medicamentelor imunosupresoare sunt atinse. De exemplu, o respingere moderată precoce asimptomatică la un pacient la scurt timp după transplant care a atins cel puţin niveluri ţintă de imunosupresoare sau care are unul sau mai mulţi factori de risc pentru respingere precoce ar fi tratată mai agresiv decât un pacient cu risc scăzut de respingere fără antecedente de respingere mediată celular.

O altă formă de respingere acută este respingerea acută umorală sau respingerea mediată de anticorpi (AMR), care apare la câteva zile până la săptămâni după transplant şi este iniţiată de anticorpi mai degrabă decât de celulele T. Aloanticorpii sunt direcţionaţi împotriva HLA donatorului sau antigenele celulelor endoteliale. AMR este o complicaţie gravă după transplantul cardiac şi se manifestă ca disfuncţie a grefei sau anomalii hemodinamice în absenţa apariţiei rejetului celular pe probele de biopsie. AMR este acum recunoscută ca o entitate clinică distinctă şi au fost stabilite criterii histopatologice şi imunologice stricte pentru diagnosticul său (Tabelul 54-2).88,91 Testări ulterioare, inclusiv colorarea imunofluorescentă a ţesutului miocardic special pregătit, sunt adesea necesare pentru a elucida prezenţa AMR şi este o consideraţie importantă pentru evaluarea transplantului ventricular stâng la primitorii cu transplant. Markerii patologici ai AMR identificabili în ţesutul biopsiei endomiocardice includ depozite de imunoglobulină M, imunoglobulină G sau complement în microvasculară sau miocite. Anticorpii cu specificitate pentru antigenele non-HLA de pe grefă pot fi prezenţi şi în circulaţie, iar prezenţa lor ar trebui să susţină diagnosticul de RAM. Pacienţii cu cel mai mare risc pentru AMR sunt femeile, pacienţii cu o valoare ridicată a screening-ului PRA şi pacienţii cu o potrivire încrucişată pozitivă. Se estimează că AMR semnificativă apare în

aproximativ 7% dintre pacienţi, dar acest număr poate ajunge până la 20%. Deoarece testele de anticorpi devin din ce în ce mai precise, AMR va fi probabil recunoscută mai des, cu o nevoie corelată de algoritmi de tratament mai noi.84-92-93.

*Respingerea cronică sau eşecul tardiv al grefei este o deteriorare ireversibilă, treptată a funcţiei grefei, care apare în multe alografe la luni până la ani după transplant. Conceptele actuale sugerează că disfuncţia inimii donatorului în stadiile cronice ale imunosupresiei de întreţinere este legată de respingerea cronică, este mediată de anticorpi sau este un rezultat al pierderii progresive a grefei din ischemie. Ultimul proces se caracterizează prin îngroşarea intimală şi fibroză care duc la ocluzia luminală a vascularizaţiei grefei; este adesea denumită „CAV" sau boala de artere coronare de transplant. O abordare a gestionării disfuncţiei*

*nespecifice a grefei (Figura 54-4) se concentrează în primul rând pe diagnosticul AMR, spre deosebire de prezența CAV.94*

Atenția s-a concentrat și asupra metodelor neinvazive de detectare a respingerii. Testele de expresie genetică au fost dezvoltate prin identificarea unui număr de markeri de gene candidate dintr-un grup de peste 25.000 de gene de interes prin utilizarea tehnologiei matricei de gene-cipuri. Ulterior, tehnologiile de reacție în lanț a polimerazei (PCR) în timp real sunt utilizate în sângele periferic pentru a identifica un model de activare a genei care poate fi corelat cu respingerea alografei. Un astfel de test este disponibil pentru uz clinic, dar nu este încă clar cum informațiile obținute pot fi utilizate cel mai bine într-o gamă largă de primitori de transplant.95

Infecție

În ciuda progreselor în managementul imunosupresor, o consecință nefastă majoră rămâne apariția infecțiilor care pun viața în pericol. Infecțiile provoacă aproximativ 20% din decese în primul an după transplant și continuă să fie o cauză comună de morbiditate și mortalitate de-a lungul vieții primitorului. Cele mai frecvente infecții în prima lună după intervenție chirurgicală sunt infecțiile nosocomiale, bacteriene și fungice legate de ventilația mecanică, cateterele și locul chirurgical. Ratele de mortalitate sunt cele mai ridicate pentru infecțiile fungice, urmate de cele pentru infecțiile cu protozoare, bacterii și virale. Speciile Aspergillus și Candida reprezintă cele mai frecvente infecții fungice după transplantul de inimă. În plus, un număr mai mare de infecții de orice tip în timpul primei luni după transplant crește riscul unei infecții fatale ulterioare cu citomegalovirus, o respingere (deoarece imunodepresia trebuie redusă frecvent pentru a trata infecția) sau o spitalizare prelungită. Infecțiile virale, în special citomegalovirusul, pot spori imunosupresia, ceea ce duce la infecții oportuniste suplimentare. În consecință, fiecare echipă de transplant cardiac trebuie să dezvolte un regim profilactic împotriva citomegalovirusului, Pneumocystis.

**FIGURA 54-4 Algoritm de diagnostic pentru disfuncția nespecifică a grefei. AMR, respingere mediată de anticorpi; CMR, respingere mediată de celule; ISHLT, Societatea Internațională de Transplant de Inimă și Plămân; TCAD, transplant de boală coronariană. (De la Jessup M, Brozena S. Strategii de ultimă oră pentru imunosupresie. Curr Opin Organ Transplant 2007;12:536-42.)**

*carinii, virusul herpes simplex și speciile care cauzează candidoză orală care urmează să fie utilizate în primele 6 până la 12 luni după transplant. Ganciclovirul profilactic intravenos sau valganciclovirul oral este, în general, administrat pentru perioade variabile de timp la primitorul seronegativ pentru citomegalovirus al unei inimi de la un donator seropozitiv pentru citomegalovirus. Regimurile optime de profilaxie și calendarul nu au fost complet*

*standardizate, iar unele dintre deciziile care trebuie luate cu privire la profilaxie sunt prezentate în Tabelul 54-3.96 Necesitatea profilaxiei de rutină, totuşi, a rezistat testului timpului. Regimul creşte substanţial numărul de medicamente luate şi potenţialele interacţiuni medicamentoase pe care le poate experimenta primitorul. Unele dintre interacţiunile medicamentoase importante sunt enumerate în Tabelul 54-4.64-65.97*

Complicaţii medicale şi afecţiuni comorbide

Complicaţiile după transplantul cardiac reflectă, parţial, starea premorbidă a majorităţii primitorilor de transplant care au boli vasculare şi alte afecţiuni medicale semnificative. După 5 ani, peste 90% dintre primitori au hipertensiune arterială, cel puţin 80% au hiperlipidemie şi mai mult de 30% dintre pacienţi au diabet (Tabelul 54-5).7 În fiecare an după transplant, un număr mai mare de pacienţi dezvoltă CAV semnificativ clinic, care este limitarea majoră a supravieţuirii după transplant. Aproape 30% dintre beneficiari au CAV la 5 ani, iar cel puţin jumătate o fac la 10 ani. La fel, insuficienţa renală progresivă este o problemă insidioasă care a fost abordată abia din aproximativ 2007 prin protocoale de substituţie pentru limitarea administrării inhibitorilor de calcineurină78,98.

^ Programul de imunizare recomandat pentru adulţi: Statele Unite, 2010*. Ann Intern Med. 152:36-39. Screening pentru cancerul de sân: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2009;151:716-726. Ghid clinic: screening pentru cancerul ovarian: Recomandări şi justificare. Ann Intern Med. 1994;121:141-142. Ghid clinic: Partea I: Tehnica sugerată pentru testarea sângelui ocult fecal şi interpretarea în screening-ul cancerului colorectal. Ann Intern Med. 1997;126:808-810. Ghid clinic: Partea III: Screening pentru cancerul de prostată. Ann Intern Med. 997;126:480-484.

**Transplantul cardiac**

Malignitate

Amploarea supraimunosupresiei la mulţi primitori de transplant este ilustrată de predicţia unei incidenţe de 30% până la 40% a neoplaziei la primitorii de transplant din 1980. Riscul de malignitate fatală creşte progresiv în anii de după transplant şi există un risc substanţial mai mare la pacienţii imunodeprimaţi decât în populaţia normală. Boala limfoproliferativă posttransplant şi cancerul pulmonar sunt cele mai frecvente afecţiuni maligne fatale (Tabelul 54-6).7

Factorii de risc pentru malignitate sunt multifactoriali şi includ imunoreglarea afectată, un efect sinergic cu alţi agenţi cancerigeni, cum ar fi expunerea la nicotină sau la lumină ultravioletă şi cauze oncogene precum virusul Epstein-Barr şi virusul papiloma. Cantitatea cumulativă de imunosupresie este corelată pozitiv cu riscul de malignitate. Incidenţa bolilor limfoproliferative, a cancerelor de piele şi de buze şi a sarcomului Kaposi este deosebit de mare. Bolile maligne reprezintă 24% din decese după 5 ani. În consecinţă, aşa cum este ilustrat în Tabelul 54-4, echipele de transplant trebuie să se asigure că primitorul

transplantului este testat în mod adecvat în mod regulat pentru dezvoltarea cancerului.99,100.

Diabet

Pacienţii care dezvoltă diabet zaharat nou debut după transplant au un risc crescut de morbiditate şi mortalitate. Dovezile acumulate sugerează că rezultatele pe termen lung,



inclusiv supravieţuirea pacientului şi supravieţuirea grefei, pot fi afectate negativ. Diabetul cu debut nou se caracterizează prin scăderea secreţiei de insulină a celulelor B şi creşterea rezistenţei la insulină secundară efectelor imunodepresiei. Multe cazuri de diabet nou debut sunt atribuite steroizilor în doze mari utilizate timpuriu după operaţia de transplant, dar acum se apreciază că şi inhibitorii calcineurinei joacă un rol important. Funcţia afectată a celulelor B pare a fi mecanismul principal care stă la baza inducerii diabetului zaharat de către inhibitorii de calcineurine.101-102.

Factorii de risc pentru dezvoltarea diabetului zaharat după transplant includ obezitatea, vârsta crescută, antecedentele familiale de diabet zaharat, toleranţa anormală la glucoză şi descendenţa afro-americană sau hispanica. Tendinţele în schimbare în demografia beneficiarilor de transplant, cum ar fi vârsta crescută şi indicele de masă corporală crescut, sugerează că pacienţii actuali pot prezenta un risc mai mare de diabet nou debut decât au fost pacienţii anteriori. Într-un studiu, primitorii de transplant cu vârsta peste 45 de ani au avut de 2,9 ori mai multe şanse de a deveni diabetici după transplant.102 Indicele de masă corporală mai mare creşte riscul de rezistenţă la insulină, iar steroizii pot provoca intoleranţă la glucoză, rezistenţă la insulină şi hiperglicemie sinceră. Pacienţii afro-americani sunt mai predispuşi să dezvolte diabet zaharat nou debut, indiferent de imunodepresia utilizată, dar sunt deosebit de susceptibili după tratamentul cu tacrolimus.04'97 Din păcate, există date foarte slabe despre medicamentele specifice care trebuie utilizate în managementul pacienţilor cu diabet nou debut după transplantul cardiac.

Hipertensiune arterială

Excesul de risc de hipertensiune arterială este legat în primul rând de utilizarea inhibitorilor de calcineurină, atât din cauza efectelor directe ale medicamentelor asupra rinichilor, cât şi din cauza insuficienţei renale asociate, care este, de asemenea, foarte răspândită. Incidenţa hipertensiunii poate fi mai mică cu tacrolimus decât cu ciclosporină.103 Creşterea tensiunii arteriale în această populaţie se caracterizează printr-un ritm circadian perturbat fără scăderea normală a tensiunii arteriale nocturne şi cu o povară hipertensivă mai mare de 24 de ore. Hipertensiunea posttransplant este dificil de controlat şi adesea necesită o combinaţie a mai multor agenţi antihipertensivi.

Insuficienţă renală

Într-un registru mare de aproape 70.000 de primitori de transplant de organe solide nonrenale, riscul de a dezvolta insuficienţă renală cronică a fost de 10% la 10 ani.104 Au fost postulate diverse cauze pentru insuficienţa renală precoce asociată cu inhibitorii de calcineurină, inclusiv vasoconstricţia arteriolară renală mediată direct de inhibitorii calcineurinei, creşterea nivelurilor de enodotrină şi scăderea puternică a vasoconstrictorului producţia de oxid şi modificări ale capacităţii rinichilor de a se adapta la modificările tonicităţii serului. Până la începutul anilor 2000, insuficienţa renală, odată prezentă, a progresat inexorabil spre insuficienţă renală. Un număr de noi studii sunt în desfăşurare pentru a evalua efectele înlocuirii unui inhibitor mTOR (sirolimus sau everolimus) cu un inhibitor de calcineurină asupra funcţiei renale şi asupra episoadelor de respingere.78,98

Hiperlipidemie

Hiperlipidemia apare la fel de frecvent la primitorii de transplant ca şi la populaţia generală. Preocuparea a fost că, în multe studii, hiperlipidemia a fost asociată cu dezvoltarea CAV, a bolii cerebrovasculare şi vasculare periferice şi cu morbiditatea şi mortalitatea aferente acestor tulburări vasculare. În mod obişnuit, nivelul colesterolului total, al lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL) şi al trigliceridelor creşte cu 3 luni după transplant şi, în general, scad oarecum după primul an. O serie de medicamente utilizate în mod obişnuit după transplant contribuie la hiperlipidemia observată. Corticosteroizii pot duce la rezistenţa la insulină, creşterea sintezei de acizi graşi liberi şi creşterea producţiei de lipoproteine cu densitate foarte mică. Ciclosporina creşte colesterolul seric LDL şi se leagă de receptorul LDL, ceea ce îi scade disponibilitatea de a absorbi colesterolul din sânge; tacrolimus cauzează probabil mai puţină hiperlipidemie. Sirolimusul şi micofenolatul de mofetil au, de asemenea, efecte nefavorabile asupra nivelului lipidelor. S-a demonstrat că sirolimusul în doze crescânde are ca rezultat creşterea proeminentă a nivelurilor de trigliceride.04,97.

Terapia hipolipemiantă cu orice statină sau cu inhibitor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductază a fost puternic asociată cu o îmbunătăţire marcată a supravieţuirii la un an în registrul lipidelor de transplant cardiac. CAV,43,100, în timp ce studiile în transplantul de rinichi nu au susţinut această constatare. Cu toate acestea, nici un studiu sau date pe termen lung la această populaţie nu au demonstrat rezultate îmbunătăţite cu scăderea nivelurilor de colesterol LDL la o ţintă specifică cu terapie cu statine în doze mai puternice sau mai mari. Statinele sunt metabolizate diferit, unele de către citocrom

ciproheptadina (CYP) 3A4 şi unele de către CYP2C9, iar altele sunt metabolizate printr-un mecanism non-CYP în ficat. Astfel, trebuie utilizată prudenţă în administrarea medicamentelor cu statine dincolo de dozele utilizate în studiile randomizate cu simvastatină şi pravastatina.97 Echipele de transplant trebuie să dezvolte o strategie coerentă privind obiectivul şi dozele ţintă de statine la primitorii lor de transplant.

Vasculopatia alografă cardiacă

Dezvoltarea CAV rămâne cea mai descurajatoare complicaţie pe termen lung a transplantului de inimă; rata anuală de incidenţă este de 5% până la 10%. Prognosticul primitorilor de transplant cardiac este determinat în mare măsură de apariţia CAV; după primul an postoperator, CAV devine din ce în ce mai răspândită ca cauză de deces. CAV se poate dezvolta încă de la 3 luni după transplant şi este detectată angiografic în 20% din grefe la 1 an şi în 40% până la 50% la 5 ani.107-108 Spre deosebire de leziunile excentrice observate în boala ateromatoasă, CAV rezultă din proliferarea neointimă a celulelor musculare netede vasculare, astfel încât este un proces generalizat. În mod obişnuit, afecţiunea este caracterizată prin îngustarea concentrică care afectează întreaga lungime a arborelui coronar, de la segmentele epicardice până la segmentele intramiocardice, ceea ce duce la reducerea rapidă, tăierea şi obliterarea vaselor de ramuri de ordinul trei. Majoritatea pacienţilor afectaţi nu prezintă simptome anginoase din cauza denervaţiei arterelor coronare. Prima manifestare clinică a CAV poate include ischemie şi infarct miocardic, insuficienţă cardiacă, aritmie ventriculară sau moarte subită cardiacă.

Cauzele CAV sunt multifactoriale. Riscul de CAV creşte pe măsură ce numărul de nepotriviri HLA şi numărul şi durata episoadelor de respingere cresc. Diferiţi factori non-imunologici au fost asociaţi cu dezvoltarea CAV, inclusiv infecţia cu citomegalovirus a primitorului, donatorului sau factorii primitorului (de exemplu, vârsta, sexul, diagnosticul înainte de transplant) şi factorii legaţi de intervenţia chirurgicală (leziunea de ischemie perfuzie). Factorii de risc clasici pentru bolile vasculare, cum ar fi fumatul, obezitatea, diabetul, dislipidemia şi hipertensiunea, cresc, de asemenea, riscul de CAV.

Într-un efort de a detecta dezvoltarea CAV, echipele de transplant trebuie să elaboreze o abordare de screening pentru boala şi, atunci când este găsită, să controleze progresia acesteia. Utilitatea angiografiei coronariene este limitată de faptul că CAV produce leziuni concentrice care afectează vasele distale şi mici, adesea înainte de a deveni evidente în vasele epicardice principale. Ecografia intravasculară este în prezent cea mai sensibilă tehnică imagistică pentru studiul CAV precoce. Ecografia intravasculară oferă informaţii cantitative despre structura peretelui vasului şi dimensiunile lumenului. O creştere a grosimii intimale de cel puţin 0,5 mm în primul an după transplant este un indicator sigur atât al dezvoltării CAV, cât şi al mortalităţii la 5 ani.109,110 Cu toate acestea, invazivitatea crescută şi costul ultrasonografiei intravasculare împiedică aplicarea sa pe scară largă. Ecocardiografia de stres cu dobutamina are sensibilitate ridicată (83-95%) şi specificitate (între 53% şi 91%) în comparaţie cu CAV angiografică şi o specificitate chiar mai mare decât ultrasonografia intravasculară în

**798 depistarea bolii.111 Majoritatea centrelor de transplant efectuează anual unul dintre aceste teste de screening pentru a evalua riscul I de apariţie a noilor CAV.**

Singurul tratament definitiv al CAV este o a doua procedură de transplant de inimă. Alte abordări, cum ar fi implantarea de stenturi coronariene şi angioplastia, pot CH 54 să aibă rate ridicate de restenoză şi este puţin probabil să fie eficiente din cauza naturii difuze a procesului.112-113 O altă abordare pentru prevenirea CAV este utilizarea pravastatinei şi simvastatinei. Aceste medicamente reprimă eficient inducerea expresiei complexului major de histocompatibilitate clasa II (MHC-II) de către interferon-y şi astfel inhibă proliferarea celulelor T. În plus, statinele au o influenţă directă asupra expresiei genelor pentru factorii de creştere care sunt esenţiali pentru proliferarea celulelor musculare netede. Studiile controlate randomizate au arătat că ambele medicamente au ca rezultat niveluri semnificativ mai scăzute de colesterol, rate de supravieţuire îmbunătăţite semnificativ, respingeri semnificativ mai puţine severe şi o incidenţă semnificativ mai scăzută a CAV.110-114 Nu este clar dacă alte medicamente cu statine au acelaşi beneficiu în această populaţie.

Cercetatorii au examinat din ce in ce mai mult eficacitatea sirolimusului si a everolimusului in prevenirea dezvoltarii sau progresiei CAV la pacientii cu transplant de inima. Rolul precis al celor două medicamente în imunosupresia de întreţinere nu a fost încă determinat, dar ele sunt utilizate frecvent şi au promisiunea de a reduce îngroşarea intimală coronariană odată ce CAV a fost detectată.107

Noi probleme de sănătate

Pacienţii care aşteaptă un transplant de inimă ar trebui să aibă o revizuire actualizată a imunizărilor, iar vaccinurile anuale împotriva gripei ar trebui încurajate ulterior, împreună cu vaccinul pneumococic periodic.115 Vaccinurile cu particule virale vii trebuie evitate de către primitorii de transplant imunocompromişi. În general, o vizită cuprinzătoare este programată la aniversarea procedurii de transplant, astfel încât problemele anuale să poată fi revizuite, dincolo de problemele cardiovasculare tipice abordate atât de frecvent în primul an. Acestea includ examinări amănunţite ale pielii şi ale ochilor şi examinări de screening recomandate, cum ar fi mamografia, colonoscopie şi examinări rectale şi pelvine, conform ghidurilor. Acesta este momentul oportun pentru a consolida necesitatea exerciţiilor fizice regulate, a menţinerii greutăţii corporale ideale, a abstinenţei de la tutun şi a moderaţiei cu alcool. Examenul anual este, de asemenea, ocazia în care multe echipe de transplant caută mai atent prezenţa CAV.

În multe centre, primitorilor li se prescrie zilnic aspirină pentru a preveni continuarea bolilor vasculare, dar niciun studiu randomizat nu a evaluat beneficiile terapiei antiplachetare la primitorii de transplant de inimă. De asemenea, majoritatea primitorilor primesc vitamine, balsamuri de scaun, suplimente de fier şi inhibitori ai pompei de protoni la începutul intervenţiei chirurgicale, în primul rând pe baza constatărilor empirice. Acestea fac parte din deciziile care trebuie luate pe o bază programatică pentru primitorul transplantului (vezi Tabelul 54-4).

Dezvoltarea osteoporozei este o problemă majoră în populaţia primitorilor de transplant, iar fracturile vertebrale sunt frecvente şi au ca rezultat debilitare marcată; se iniţiază de obicei profilaxia cu calciu şi vitamina D. Cel puţin 50% dintre pacienţi înainte de transplant

au dovezi de osteopenie, iar osteoporoza este frecventă în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă avansată.116 Glucocorticoizii administraţi după operaţia de transplant contribuie major la pierderea osoasă suplimentară; cea mai mare parte a pierderii osoase are loc în primele 6 până la 12 luni.

Depresia, o constatare comună la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, apare la până la 25% dintre primitorii de transplant şi poate interfera remarcabil cu o recuperare satisfăcătoare. Pot fi prescrise o serie de antidepresive, dar trebuie luat în considerare potenţialul de interacţiuni adverse medicamentoase (vezi Tabelul 54-5). Gestionarea gutei poate fi, de asemenea, dificilă din cauza interacţiunilor medicamentoase. Colchicina poate creşte riscul de mioneuropatie, iar medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene provoacă adesea agravarea insuficienţei renale şi hiperkaliemie. Alopurinolul şi azatioprina administrate împreună pot provoca neutropenie care pune viaţa în pericol. Astfel, primitorii de transplant trebuie instruiţi să discute despre orice medicamente noi care li se prescriu cu echipa de transplant înainte de a lua aceste medicamente.64-97-117

Medicii din afara centrului de transplant pot fi reticenţi în a avea grijă de beneficiarul transplantului de inimă, ceea ce complică gestionarea cuprinzătoare a acestor pacienţi. În mod ideal, medicii primari ar putea oferi o intervenţie foarte importantă şi timpurie, care ar putea salva vieţi. Cele mai frecvente erori făcute de medicii de trimitere care nu cunosc procedurile normale de transplant sunt prescripţiile de medicamente noi care au ca rezultat interacţiuni adverse medicamentoase (vezi Tabelul 54-5). Ambii inhibitori ai calcineurinei sunt metabolizaţi în ficat de sistemul enzimatic al citocromului P-450. Activitatea acestui sistem este influenţată de disfuncţia hepatică. Inductorii CYP3A4 includ amiodarona, rifampicina şi fenitoina; aceste medicamente au potenţialul de a reduce nivelurile inhibitorilor de calcineurină. Agenţii care inhibă CYP3A4 şi, de asemenea, cresc nivelurile regimului de imunosupresie, includ antifungice, antibacteriene macrolide, antagonişti ai canalelor de calciu şi sucul de grapefruit.117

Medicii trebuie să utilizeze un indice mai mare de suspiciune atunci când evaluează posibilitatea de infecţie la un primitor de transplant, care trebuie să fie întotdeauna considerat o gazdă imunocompromisă. Medicii neobişnuiţi să îngrijească primitorii de transplant predispuşi la infecţii pot rata din neatenţie o manifestare importantă a unei boli infecţioase, mai ales la începutul cursului posttransplant. Din nou, comunicarea cu echipa de transplant ar trebui încurajată ca o strategie de prevenire a acestor probleme şi a nenumăratelor alte probleme.

## REZULTATE DUPĂ TRANSPLANTUL DE INIMA

### Supravieţuire

Figura 54-5 prezintă cele mai recente date de la Societatea Internaţională pentru Transplant de Inimă şi Plămân cu privire la supravieţuirea globală la transplant.7 În timpul primului an după transplant, cauzele timpurii de deces sunt eşecul grefei, infecţia şi respingerea, cu o rată globală de supravieţuire la un an de 87%. Interesant este că, deşi abordările la nivel

mondial pentru gestionarea beneficiarilor de transplant cardiac sunt substanţial diferite de la un centru la altul, rezultatele sunt surprinzător de similare. Ratele de supravieţuire la 5, 10 şi 15 ani după transplantul de inimă au fost foarte comparabile în două centre: unul din Nantes, Franţa100 şi unul din Utrecht, Ţările de Jos (Figura 54-6).118 Într-adevăr, acest fenomen de rezultate similare, în ciuda diferenţelor marcate în ceea ce priveşte strategia generală de management anti-testament, poate fi considerată ca o strategie de management anti-programatic. Eşecul grefei nespecifice a reprezentat 41% din decesele în primele 30 de zile după transplant, în timp ce infecţia cu noncitomegalovirus a fost cauza principală de deces în primul an. După 5 ani, CAV şi eşecul tardiv al grefei (31% împreună), malignitatea (24%) şi infecţia cu noncitomegalovirus (10%) au fost cele mai importante cauze de deces.18,44,119.

Rezultate funcţionale

Până în primul an după operaţia de transplant, 90% dintre pacienţii supravieţuitori raportează nicio limită funcţională şi aproximativ 35% revin la muncă.120 Aceste statistici se pot schimba

□ Nantes □ Utrecht

**FIGURA 54-6 Ratele generale de supravieţuire la 5, 10 şi 15 ani după transplantul de inimă în Nantes, Franţa şi Utrecht, Ţările de Jos. Reţineţi că rezultatele în cele două ţări sunt similare. (Date de la Roussel JC, Baron O, Perigaud C şi colab. Rezultatul transplanturilor de inimă cu 15 până la 20 de ani în urmă: supravieţuirea grefei, morbiditatea post-transplant şi factorii de risc pentru mortalitate. J Heart Lung Transplant 2008;27:486-493; şi Tjang YS, van der Heijden GJ, analiză de la transplantul cardiac şi colab. analiza a 1290 de cazuri într-un singur centru Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:856-861.)**

pe măsură ce demografia primitorilor de transplant cardiac evoluează. Există numeroase provocări pentru rezultate funcţionale optime, dintre care nu în ultimul rând sunt nerambursarea programelor de reabilitare cardiacă de către mulţi plătitori terţi din Statele Unite şi reticenţa multor angajatori din SUA de a angaja supravieţuitori de transplant. Adaptarea la viaţa după transplant implică o varietate de factori pretransplant, inclusiv durata bolii pacientului, personalitatea, inteligenţa, sprijinul social şi bunăstarea financiară.

Procedura de transplant cardiac reduce semnificativ presiunile de umplere cardiacă observate la primitor înainte de transplant şi măreşte debitul cardiac. În timpul efortului, debitul cardiac maxim poate fi anormal, ca urmare a denervaţiei, funcţiei atriale limitate, complianţei miocardice scăzute din respingere sau leziuni ischemice şi nepotrivire a dimensiunii donatorului.121 O mare parte din această anomalie hemodinamică poate fi normalizată cu exerciţii fizice regulate. Aproximativ 10% până la 15% dintre primitori

dezvoltă un răspuns cronic de tip restrictiv în timpul exercițiilor fizice, care poate produce oboseală și dificultăți de respirație. În absența inervației parasimpatice care scade în mod normal ritmul cardiac, ritmul cardiac în repaus al unui beneficiar este de obicei de 90 până la 115 bătăi pe minut. De asemenea, p-blocantele pot afecta și mai mult răspunsul la efort la primitorii de transplant și nu ar trebui să fie terapia de primă linie pentru hipertensiune la această populație.

## DIRECȚII VITORIALE

Transplantul cardiac este una dintre multiplele opțiuni terapeutice concurente pentru tratarea insuficienței cardiace avansate, inclusiv „destinația" sau suportul circulator mecanic permanent (vezi capitolul 56). Pe măsură ce terapiile mai noi, cum ar fi transplantul de celule (vezi capitolul 51) și dispozitivele mecanice permanente mai bune, devin disponibile, rolul transplantului de inimă va trebui să fie redefinit ca terapie de elecție. Mai mult, rentabilitatea procedurii de transplant va scădea dacă 40% până la 50% dintre pacienți necesită un VAD preoperator. Este posibil ca alocarea organelor să fie nevoie să fie reconsiderată în această eră a tipării HLA rapide și a potrivirii încrucișate virtuale.

Un regim imunosupresor ideal pentru transplantul cardiac va preveni respingerea celulară, va întârzia dezvoltarea CAV, nu are nefrotoxicitate și va produce o morbiditate neglijabilă în ceea ce privește boala limfoproliferativă și infecțiile oportuniste. Dezvoltarea strategiilor de economisire a rinichilor la primitorii de transplant este una dintre cele mai semnificative provocări terapeutice. Aceasta și alte modificări ale regimului standard trebuie explorate în studiile viitoare. Trebuie stabilite rețele de testare pentru a investiga unele dintre aceste idei sau terapii mai noi, pentru a facilita cercetarea în această populație fragilă.

În Statele Unite, există acum o subspecialitate secundară recunoscută în medicină, în special pentru cardiologii care doresc să dobândească experiență în îngrijirea pacientului cu transplant de inimă.124 Pregătirea chirurgicală a permis creșterea abilității necesare pentru a gestiona o gamă largă de dispozitive mecanice de sprijin circulator utilizate pentru a susține pacientul cu insuficiență cardiacă avansată. Mecanismele de finanțare a pregătirii prelungite a acestor specialiști în transplant și a altor personal în transplant trebuie găsite într-un sistem de sănătate din ce în ce mai sărac.

## REFERINȚE

Hunt, SA și Haddad, F. (2008). Fața în schimbare a transplantului de inimă. J Am Coll Cardiol, 52, 587-598.

Hunt, SA (2006). Preluarea inimii—transplant cardiac trecut, prezent și viitor. N Engl J Med, 355, 231-235.

Butler, J., Khadim, G., Paul, KM, și colab. (2004). Selectarea pacienților pentru transplant de inimă în era actuală a terapiei insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol, 43, 787-793.

Mehra, MR, Kobashigawa, J., Starling, R., et al. (2006). Criteriile de listare pentru transplantul de inimă: Ghidurile Societăţii Internaţionale pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor pentru îngrijirea candidaţilor la transplant cardiac—2006. J Heart Lung Transplant, 25, 1024-1042.

Hansky, B., Vogt, J., Zittermann, A., et al. (2009). Terapia de resincronizare cardiacă: alternativă pe termen lung la transplantul cardiac? Ann Thorac Surg, 87, 432-438.

John, R. (2004). Managementul şi selecţia donatorilor pentru transplantul de inimă. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 16, 364-369.

Hertz, MI, Aurora, P., Christie, JD, et al. (2008). Registrul Societăţii Internaţionale de Transplant de Inimă şi Plămân: un sfert de secol de transplant toracic. J Heart Lung Transplant, 27, 937-942.

Goldberg, LR şi Jessup, M. (2007). Un timp pentru a te naşte şi un timp pentru a muri. Circulation, 116, 360-362.

Levy, WC, Mozaffarian, D., Linker, DT şi colab. (2009). Poate fi folosit modelul de insuficienţă cardiacă Seattle pentru a stratifica riscul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă pentru o potenţială terapie cu dispozitiv de asistare a ventriculului stâng? J Heart Lung Transplant, 28, 231-236.

Stevenson, LW, Pagani, FD, Young, JB şi colab. (2009). Profilurile INTERMACS ale insuficienţei cardiace avansate: imaginea curentă. J Heart Lung Transplant, 28, 535-541.

Simmonds, J., Burch, M., Dawkins, H., şi colab. (2008). Transplantul cardiac după operaţia congenitală a inimii: îmbunătăţirea rezultatelor şi a obiectivelor viitoare. Eur J Cardiothorac Surg, 34, 313-317.

Mancini, DM, Eisen, H., Kussmaul, W., şi colab. (1991). Valoarea consumului maxim de oxigen la efort pentru momentul optim al transplantului cardiac la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 83, 778-786.

Lund, LH, Aaronson, KD, Mancini, DM şi colab. (2005). Validarea consumului maxim de oxigen la efort şi Scorul de supravieţuire a insuficienţei cardiace pentru stratificarea în serie a riscului în insuficienţa cardiacă avansată. Am J Cardiol, 95, 734-741.

Allen, LA, Rogers, JG, Warnica, JW şi colab. (2008). Mortalitate ridicată fără ESCAPE: registrul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă care primesc catetere de arteră pulmonară fără randomizare. J Card Fail, 14, 661-669.

Nohria, A., Hasselblad, V., Stebbins, A., et al. (2008). Interacţiuni cardiorenale: perspective din studiul ESCAPE. J Am Coll Cardiol, 51, 1268-1274.

Chen, JM Russo, MJ, Hammond, KM şi colab. (2005). Strategiile alternative ale listei de aşteptare pentru transplantul cardiac maximizează utilizarea organelor donatoare. Ann Thorac Surg, 80, 224-228.

Tjang, YS, van der Heijden, GJ, Tenderich, G., şi colab. (2008). Impactul vârstei primitorului asupra rezultatului transplantului de inimă. Ann Thorac Surg, 85, 2051-2055.

Weiss, ES, Nwakanma, LU, Patel, ND, et al. (2008). Rezultatele la pacienţii cu vârsta peste 60 de ani supuşi unui transplant de inimă ortotopic: o analiză a bazei de date UNOS. J Heart Lung Transplant, 27, 184-191.

Russo, MJ, Rana, A., Chen, JM, et al. (2009). Caracteristicile pacientului înainte de transplant şi supravieţuirea după transplantul combinat de inimă şi rinichi: o analiză a bazei de date United Network for Organ Sharing. Arch Surg, 144, 241-246.

Gill, J., Shah, T., Hristea, I., et al. (2009). Rezultatele transplantului simultan de inimă-rinichi în SUA: o analiză retrospectivă folosind date OPTN/UNOS. Am J Transplant, 9, 844-852.

Klotz, S., Wenzelburger, F., Stypmann, J., şi colab. (2006). Hipertensiunea pulmonară reversibilă la candidaţii la transplant de inimă: a transplanta sau nu. Ann Thorac Surg, 82, 1770-1773.

Lorenz, KA, Lynn, J., Dy, SM şi colab. (2008). Dovezi pentru îmbunătăţirea îngrijirilor paliative la sfârşitul vieţii: o revizuire sistematică. Ann Intern Med, 148, 147-159.

Kobashigawa, J., Mehra, M., West, L., şi colab. (2009). Raport de la o conferinţă de consens privind pacientul sensibilizat care aşteaptă un transplant de inimă. J Heart Lung Transplant, 28, 213-225.

Tait, BD, Hudson, F., Cantwell, L., şi colab. (2009). Articol de recenzie: Tehnologia Luminex pentru detectarea anticorpilor HLA în transplantul de organe. Nefrologie, 14, 247-254.

Fuggle, SV şi Martin, S. (2008). Instrumente pentru detectarea anticorpilor antigen leucocitar uman şi aplicarea acestora la transplantarea pacienţilor sensibilizaţi. Transplant, 86, 384-390.

Vega, J., Moore, J., Murray, S., şi colab. (2009). Transplantul de inimă în Statele Unite, 1998-2007. Am J Transplant, 9(Pt 2), 932-941.

Cleveland, JC, Jr., Grover, FL, Fullerton, DA, et al. (2008). Dispozitivul de asistenţă ventriculară stângă ca punte către transplant nu afectează negativ supravieţuirea la un an de transplant de inimă. J Thorac Cardiovasc Surg, 136, 774-777.

Hoercher, KJ, Nowicki, ER, Blackstone, EH şi colab. (2008). Prognosticul pacienţilor scoşi de pe lista de aşteptare pentru transplant pentru îmbunătăţirea medicală: implicaţii pentru alocarea şi transplantul de organe pentru pacienţii cu statutul 2. J Thorac Cardiovasc Surg, 135, 1159-1166.

Halpern, SD, Shaked, A., Hasz, RD, şi colab. (2008). Informarea candidaţilor pentru transplant de organ solid despre factorii de risc ale donatorului. N Engl J Med, 358, 2832-2837.

Khasati, NH, Machaal, A., Barnard, J., et al. (2007). Selecţia inimii donatorului: rezultatul donatorilor „inacceptabili". J Cardiothorac Surg, 2, 13.

Gupta, D., Piacentino, V., III, Macha, M., et al. (2004). Efectul vârstei mai în vârstă a donatorului asupra riscului de mortalitate după transplantul de inimă. Ann Thorac Surg, 78, 890-899.

Collins, MJ, Moainie, SL, Griffith, BP şi colab. (2008). Conservarea şi evaluarea inimii cu perfuzie cu maşină ex vivo: o cale de îmbunătăţire a performanţei grefei timpurii şi de extindere a fondului de donatori. Eur J Cardiothorac Surg, 34, 318-325.

Mehra, MR (2008). Alografa cardiacă iese în fum: un îndemn la acţiune. Am J Transplant, 8, 737-738.

Rosendale, JD, Kauffman, HM, McBride, MA şi colab. (2003). Managementul farmacologic agresiv al donatorului are ca rezultat mai multe organe transplantate. Transplant, 75, 482-487.

Zaroff, JG, Rosengard, BR, Armstrong, WF şi colab. (2002). Raportul conferinţei de consens: maximizarea utilizării organelor recuperate de la donatorul de cadavre: recomandări cardiace, 28-29 martie 2001, Crystal City, Va. Circulation (106), 836-841.

Kubrich, M., Petrakopoulou, P., Kofler, S., et al. (2008). Impactul disfuncţiei endoteliale coronariene asupra rezultatului advers pe termen lung după transplantul de inimă. Transplant, 85, 1580-1587.

Grande, AM, Gaeta, R., Campana, C., et al. (2008). Comparaţia abordării standard şi bicavale în transplantul cardiac ortotopic: urmărire pe 10 ani. J Cardiovasc Med, 9, 493-497.

Morgan, JA şi Edwards, NM (2005). Transplant cardiac ortotopic: comparaţie a rezultatului utilizând tehnici biatriale, bicavale şi totale. J Card Surg, 20, 102-106.

Schnoor, M., Schafer, T., Luhmann, D., şi colab. (2007). Bicaval versus tehnica standard în transplantul cardiac ortotopic: o revizuire sistematică şi meta-analiză. J Thorac Cardiovasc Surg, 134, 1322-1331.

Fiorelli, AI, Stolf, NA, Abreu Filho, CA, et al. (2007). Anuloplastia tricuspidiană profilactică a donatorului în transplantul ortotopic de cord bicaval. Transplant Proceedings, 39, 2527-2530.

Christiansen, S., Klocke, A., Autschbach, R., et al. (2008). Trecut, prezent şi viitor al suportului cardiac mecanic pe termen lung la adulţi. J Card Surg, 23, 664-676.

Miller, LW, Pagani, FD, Russell, SD şi colab. (2007). Utilizarea unui dispozitiv cu flux continuu la pacienţii care aşteaptă transplantul cardiac. N Engl J Med, 357, 885-896.

Kobashigawa, JA, Starling, RC, Mehra, MR şi colab. (2006). Analiza retrospectivă multicentrică a factorilor de risc cardiovascular care afectează rezultatul pe termen lung al primitorilor de transplant cardiac de novo. J Heart Lung Transplant, 25, 1063-1069.

Marelli, D., Kobashigawa, J., Hamilton, MA, et al. (2008). Rezultatele pe termen lung ale transplantului de inimă la primitorii în vârstă. J Heart Lung Transplant, 27, 830-834.

Russo, MJ, Chen, JM, Sorabella, RA, et al. (2007). Efectul timpului ischemic asupra supravieţuirii după transplantul de inimă variază în funcţie de vârsta donatorului: o analiză a bazei de date United Network for Organ Sharing. J Thorac Cardiovasc Surg, 133, 554-559.

Sezgin, A., Akay, TH, Ozcobanoglu, S., et al. (2008). Complicaţii legate de operaţie la pacienţii cu transplant cardiac. Transplant Proceedings, 40, 255-258.

Novick, RJ (2009). Îngrijirea imediată postoperatorie a primitorului transplantului de inimă: pericole şi triumfuri. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 13, 95-98.

Ramakrishna, H., Jaroszewski, DE şi Arabia, FA (2009). Transplantul cardiac pentru adulţi: o revizuire a managementului perioperator Partea I. Ann Card Anaesth, 12, 71-78.

Khush, KK, Valantine, HA, Khush, KK, şi colab. (2009). Noi evoluţii în terapia imunosupresoare pentru transplantul de inimă. Expert Opin EmergDrugs, 14, 1-21.

Mehra, MR, Uber, PA şi Kaplan, B. (2006). Imunosupresia în transplantul cardiac: ştiinţă, bun simţ şi miezul problemei. Am J Transplant, 6, 1243-1245.

Mueller, XM (2004). Terapie de imunosupresie medicamentoasă pentru transplantul cardiac la adulţi. Partea 2: aplicaţii şi rezultate clinice. Ann Thorac Surg, 77, 363-371.

Mueller, XM (2004). Terapie de imunosupresie medicamentoasă pentru transplantul cardiac la adulţi. Partea 1: răspunsul imun la alografă şi mecanismul de acţiune al imunosupresoarelor. Ann Thorac Surg, 77, 354-362.

Goland, S., Czer, LS, Coleman, B., şi colab. (2008). Terapia de inducţie cu timoglobulină după transplantul de inimă: impactul duratei terapiei asupra epuizării şi recuperării limfocitelor, respingerii şi ratelor de infecţie cu citomegalovirus. J Heart Lung Transplant, 27, 1115-1121.

Issa, NC, Fishman, JA, Issa, NC, et al. (2009). Complicaţiile infecţioase ale terapiilor antilimfocitare în transplantul de organe solide. Clin Infect Dis, 48, 772-786.

Uber, PA şi Mehra, MR (2007). Terapia de inducţie în transplantul cardiac: există un rol? J Heart Lung Transplant, 26, 205-209.

Opelz, G. şi Henderson, R. (1993). Incidenţa limfomului non-Hodgkin la pacientii cu transplant de rinichi şi inimă. Lancet, 342, 1514-1516.

Segovia, J., Rodriguez-Lambert, JL, Crespo-Leiro, MG, et al. (2006). O comparaţie multicentrică randomizată a basiliximabului şi muromonabului (OKT3) în transplantul de inimă: studiu SIMCOR. Transplant, 81, 1542-1548.

Hershberger, RE, Starling, RC, Eisen, HJ şi colab. (2005). Daclizumab pentru a preveni respingerea după transplantul cardiac. N Engl J Med, 352, 2705-2713.

Mehra, MR, Zucker, MJ, Wagoner, L., et al. (2005). Un studiu multicentric, prospectiv, randomizat, dublu-orb al basiliximabului în transplantul de inimă. J Heart Lung Transplant, 24, 1297-1304.

Carrier, M., Leblanc, MH, Perrault, LP, şi colab. (2007). Basiliximab şi globulină antitimocitară de iepure pentru profilaxia respingerii acute după transplantul de inimă: un studiu de non-inferioritate. J Heart Lung Transplant, 26, 258-263.

Kobashigawa, J., David, K., Morris, J., şi colab. (2005). Daclizumab este asociat cu scăderea respingerii şi nicio mortalitate crescută la pacienţii cu transplant cardiac care primesc MMF, ciclosporină şi corticosteroizi. Transplant Proc, 37, 1333-1339.

Patel, J., Kobashigawa, JA, Patel, J., et al. (2008). Minimizarea imunosupresiei: imunologia transplantului. Transplant Immunol, 20, 48-54.

Moller, CH, Gustafsson, F., Gluud, C., şi colab. (2008). Antagonişti ai receptorilor de interleukină-2 ca terapie de inducţie după transplantul de inimă: revizuire sistematică cu meta-analiză a studiilor randomizate. J Heart Lung Transplant, 27, 835-842.

Lindenfeld, J., Miller, GG, Shakar, SF şi colab. (2004). Terapia medicamentoasă la pacientul cu transplant de inimă: partea II: medicamente imunosupresoare. Circulation, 110, 3858-3865.

Lindenfeld, J., Miller, GG, Shakar, SF şi colab. (2004). Terapia medicamentoasă la pacientul cu transplant de inimă: partea I: respingerea cardiacă şi medicamentele imunosupresoare. Circulation, 110, 3734-3740.

Flechner, SM, Kobashigawa, J. şi Klintmalm, G. (2008). Regimuri de economisire a inhibitorilor de calcineurină în transplantul de organe solide: se concentrează pe îmbunătăţirea funcţiei renale şi a nefrotoxicităţii. Clin Transplant, 22, 1-15.

Solari, SG, Goldberg, LR, DeNofrio, D., et al. (2005). Monitorizarea ciclosporinei cu niveluri de 2 ore după doză la primitorii de transplant de inimă. Ther Drug Monit, 27, 417-421.

Grimm, M., Rinaldi, M., Yonan, NA, et al. (2006). Prevenirea superioară a respingerii acute de către tacrolimus faţă de ciclosporină la primitorii de transplant de inimă - un studiu european amplu. Am J Transplant, 6, 1387-1397.

Kobashigawa, JA, Patel, J., Furukawa, H., et al. (2006). Rezultatele de cinci ani ale unui studiu randomizat, unic, al tacrolimus vs ciclosporină cu microemulsie la pacienţii cu transplant de inimă. J Heart Lung Transplant, 25, 434-439.

Lehmkuhl, H., Hummel, M., Kobashigawa, J., şi colab. (2008). Micofenolatul de sodiu acoperit enteric în transplantul de inimă: eficacitate, siguranţă şi farmacocinetică în comparaţie cu micofenolatul de mofetil. Transplant Proc, 40, 953-955.

Kobashigawa, JA, Miller, LW, Russell, SD şi colab. (2006). Tacrolimus cu micofenolat mofetil (MMF) sau sirolimus vs. ciclosporină cu MMF la pacienţii cu transplant cardiac: raport pe 1 an. Am J Transplant, 6, 1377-1386.

Kobashigawa, JA, Tobis, JM, Mentzer, RM, et al. (2006). Micofenolatul de mofetil reduce grosimea intimală prin ecografie intravasculară după transplantul cardiac: reanaliza studiului multicentric. Am J Transplant, 6, 993-997.

Eisen, HJ, Kobashigawa, J., Keogh, A., şi colab. (2005). Rezultatele de trei ani ale unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat de micofenolat de mofetil versus azatioprina la pacientii cu transplant cardiac. J Heart Lung Transplant, 24, 517-525.

Raichlin, E., Chandrasekaran, K., Kremers, WK, et al. (2008). Sirolimus ca imunosupresor primar reduce masa ventriculară stângă şi îmbunătăţeşte funcţia diastolică a alografei cardiace. Transplant, 86, 1395-1400.

Mudge, GH, Jr. (2007). Sirolimus şi transplantul cardiac: este „glonţul magic”? Circulation, 116, 2666-2668.

Raichlin, E., Bae, JH, Khalpey, Z., şi colab. (2007). Conversia la sirolimus ca imunosupresie primară atenuează progresia vasculopatiei alografei după transplantul cardiac. Circulation, 116, 2726-2733.

Sânchez-Fructuoso, AI (2008). Everolimus: o actualizare a mecanismului de acţiune, farmacocinetică şi studii clinice recente. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 4, 807-819.

Groetzner, J., Kaczmarek, I., Schulz, U., şi colab. (2009). Micofenolatul şi sirolimusul ca imunosupresie fără inhibitori de calcineurină îmbunătăţesc funcţia renală mai bine decât reducerea inhibitorilor de calcineurină la primitorii tardivi de transplant cardiac cu insuficienţă renală cronică. Transplant, 87, 726-733.

Kushwaha, SS, Raichlin, E., Sheinin, Y., et al. (2008). Sirolimus afectează cardiomiocitele pentru a reduce masa ventriculară stângă la pacientii cu transplant de inimă. Eur Heart J, 29, 2742-2750.

Rothenburger, M., Zuckermann, A., Bara, C., et al. (2007). Recomandări pentru utilizarea everolimus (Certican) în transplantul de inimă: rezultatele celei de-a doua conferinţe de consens germano-austriac Certican. J Heart Lung Transplant, 26, 305-311.

Dobbels, F., Vanhaecke, J., Dupont, L., et al. (2009). Predictorii pretransplant ai aderenţei posttransplant şi a rezultatului clinic: o bază de dovezi pentru screeningul psihosocial pretransplant. Transplant, 87, 1497-1504.

Saeed, I., Rogers, C., Murday, A., et al. (2008). Calitatea vieţii legate de sănătate după transplantul cardiac: rezultatele unui sondaj naţional din Regatul Unit cu comparaţii bazate pe norme. J Heart Lung Transplant, 27, 675-681.

Fusar-Poli, P., Picchioni, M., Martinelli, V., et al. (2006). Terapii antidepresive după transplantul cardiac. J Heart Lung Transplant, 25, 785-793.

Singh, N., Pirsch, J. şi Samaniego, M. (2009). Respingere mediată de anticorpi: alternative de tratament şi rezultate. Transplant Rev, 23, 34-46.

Fedson, SE, Daniel, SS şi Husain, AN (2008). Colorarea imunohistochimică a C4d pentru a diagnostica respingerea mediată de anticorpi în transplantul cardiac. J Heart Lung Transplant, 27, 372-379.

Tan, CD, Baldwin, WM, III şi Rodriguez, ER (2007). Actualizare privind patologia transplantului cardiac. Arch Pathol Lab Med, 131, 1169-1191.

Patel, JK şi Kobashigawa, JA (2006). Ar trebui să facem biopsie de rutină după transplantul de inimă într-o nouă eră a anti-respingerii? Curr Opin Cardiol, 21, 127-131.

Stewart, S., Winters, GL, Fishbein, MC, et al. (2005). Revizuirea formulării de lucru din 1990 pentru standardizarea nomenclaturii în diagnosticul respingerii inimii. J Heart Lung Transplant, 24, 1710-1720.

Jarcho, J., Naftel, DC, Shroyer, TW, şi colab. (1994). Influenţa nepotrivirii HLA asupra respingerii după transplantul de inimă: un studiu multiinstituţional. Grupul de baze de date pentru cercetarea transplantului cardiac. J Heart Lung Transplant, 13, 583-595.

Taylor, DO, Edwards, LB, Boucek, MM şi colab. (2005). Registrul Societăţii Internaţionale pentru Transplantul de Inimă şi Plămân: al douăzecilea raport oficial despre transplantul de inimă pentru adulţi-2005. J Heart Lung Transplant, 24, 945-955.

Reed, EF, Demetris, AJ, Hammond, E., et al. (2006). Respingerea acută mediată de anticorpi a transplanturilor cardiace. J Heart Lung Transplant, 25, 153-159.

Kfoury, AG, Hammond, ME, Snow, GL şi colab. (2009). Mortalitatea cardiovasculară în rândul primitorilor de transplant de inimă cu respingere asimptomatică mediată de anticorpi sau mixtă stabilă celulară şi mediată de anticorpi. J Heart Lung Transplant, 28, 781-784.

Turgeon, NA, Kirk, AD, Iwakoshi, NN şi colab. (2009). Efecte diferenţiate ale alloanticorpilor specifici donatorului. Transplant Rev, 23, 25-33.

Jessup, M., & Brozena, S. (2007). Strategii de ultimă generaţie pentru imunosupresie. Curr Opin Transplant de organe, 12, 536-542.

Deng, MC, Eisen, HJ, Mehra, MR şi colab. (2006). Discriminarea neinvazivă a respingerii la primitorii de alografă cardiacă folosind profilarea expresiei genelor. Am J Transplant, 6, 150-160.

Potena, L., Grigioni, F., Magnani, G., et al. (2009). Profilaxie versus abordare preventivă anticitomegalovirus pentru prevenirea vasculopatiei alografei la primitorii de transplant de inimă. J Heart Lung Transplant, 28, 461-467.

Lindenfeld, J., Page, RL, II, Zolty, R., et al. (2005). Terapia medicamentoasă la pacientul cu transplant de inimă: partea a III-a: probleme medicale comune. Tiraj, 111, 113-117.

Gonzalez-Vilchez, F., de Prada, JA, Exposito, V., et al. (2008). Evitarea inhibitorilor calcineurinei cu utilizarea inhibitorilor semnalului de proliferare în transplantul cardiac de novo cu insuficienţă renală. J Heart Lung Transplant, 27, 1135-1141.

Crespo-Leiro, MG, Alonso-Pulpon, L., Vazquez de Prada, JA, et al. (2008). Malignitate după transplant de inimă: incidenţă, prognostic şi factori de risc. Am J Transplant, 8, 1031-1039.

Roussel, JC, Baron, O., Perigaud, C., et al. (2008). Rezultatul transplanturilor de inimă cu 15 până la 20 de ani în urmă: supravieţuirea grefei, morbiditatea post-transplant şi factorii de risc pentru mortalitate. J Heart Lung Transplant, 27, 486-493.

Russo, MJ, Chen, JM, Hong, KN şi colab. (2006). Supravieţuirea după transplantul de inimă nu este diminuată în rândul primitorilor cu diabet zaharat necomplicat: o analiză a bazei de date United Network of Organ Sharing. Circulation, 114, 2280-2287.

Wilkinson, A., Davidson, J., Dotta, F., şi colab. (2005). Ghid pentru tratamentul şi managementul diabetului nou debut după transplant. Clin Transplant, 19, 291-298.

Ye, F., Ying-Bin, X., Yu-Guo, W., şi colab. (2009). Tacrolimus versus microemulsie de ciclosporină pentru beneficiarii de transplant de inimă: o meta-analiză. J Heart Lung Transplant, 28, 58-66.

Lonze, BE, Warren, DS, Stewart, ZA şi colab. (2009). Transplant de rinichi la primitorii anteriori de inimă sau plămâni. Am J Transplant, 9, 578-585.

Wu, AH, Ballantyne, CM, Short, BC, şi colab. (2005). Utilizarea statinelor şi riscurile de deces sau de respingere fatală în Registrul lipidic al transplantului cardiac. Am J Cardiol, 95, 367-372.

Bilchick, KC, Henrikson, CA, Skojec, D., et al. (2004). Tratamentul hiperlipidemiei la primitorii de transplant cardiac. Am Heart J, 148, 200-210.

Delgado, JF, Manito, N., Segovia, J., et al. (2009). Utilizarea inhibitorilor de semnal de proliferare în prevenirea şi tratamentul vasculopatiei alografei în transplantul de inimă. Transplant Rev, 23, 69-79.

Schmauss, D., Weis, M., Schmauss, D., şi colab. (2008). Vasculopatia alografă cardiacă: evoluţii recente. Circulation, 117, 2131-2141.

Tuzcu, EM, Kapadia, SR, Sachar, R., et al. (2005). Dovezile ecografice intravasculare ale progresiei silenţioase angiografice în ateroscleroza coronariană prezic morbiditatea şi mortalitatea pe termen lung după transplantul cardiac. J Am Coll Cardiol, 45, 15381542.

Kobashigawa, JA, Tobis, JM, Starling, RC şi colab. (2005). Studiu multicentric de validare cu ultrasunete intravasculare în rândul beneficiarilor de transplant cardiac: rezultate după cinci ani. J Am Coll Cardiol, 45, 1532-1537.

Bacal, F., Moreira, L., Souza, G., et al. (2004). Ecocardiografia de stres cu dobutamina prezice evenimente cardiace sau deces la pacienţii asimptomatici pe termen lung după transplantul de inimă: evaluare prospectivă pe 4 ani. J Heart Lung Transplant, 23, 1238-1244.

Bhama, JK, Nguyen, DQ, Scolieri, S., et al. (2009). Revascularizare chirurgicală pentru vasculopatia alografă cardiacă: este încă o opţiune? J Thorac Cardiovasc Surg, 137, 1488-1492.

Gupta, A., Mancini, D., Kirtane, AJ, et al. (2009). Valoarea stenturilor cu eluţie de medicamente la primitorii de transplant cardiac. Am J Cardiol, 103, 659-662.

Kobashigawa, JA (2006). Vasculopatia alografă cardiacă la pacienţii cu transplant de inimă: aspecte patologice şi clinice pentru angioplastie/stenting. J Am Coll Cardiol, 48, 462-463.

Magnani, G., Falchetti, E., Pollini, G., et al. (2005). Siguranţa şi eficacitatea a două tipuri de vaccinare antigripală la beneficiarii de transplant de inimă: un studiu prospectiv randomizat controlat. J Heart Lung Transplant, 24, 588-592.

Ebeling, PR (2009). Abordarea pacientului cu pierdere osoasa legata de transplant. J Clin Endocrinol Metab, 94, 1483-1490.

Page, RL, II, Miller, GG, & Lindenfeld, J. (2005). Terapia medicamentoasă la pacientul cu transplant de inimă: partea IV: interacţiuni medicament-medicament. Circulaţie, 111, 230-239.

Tjang, YS, van der Heijden, GJ, Tenderich, G., şi colab. (2008). Analiza supravieţuirii în transplantul cardiac: rezultate dintr-o analiză a 1290 de cazuri într-un singur centru. Eur J Cardiothorac Surg, 33, 856-861.

Vaseghi, M., Lellouche, N., Ritter, H., et al. (2009). Modul şi mecanismele morţii după transplantul cardiac ortotopic. Ritmul inimii, 6, 503-509.

Grady, KL, Naftel, DC, Young, JB şi colab. (2007). Tipare şi predictori ai dizabilităţii fizice funcţionale la 5 până la 10 ani după transplantul de inimă. J Heart Lung Transplant, 26, 1182-1191.

Scott, JM, Esch, BT, Haykowsky, MJ şi colab. (2009). Răspunsuri cardiovasculare la exerciţiul submaximal susţinut şi susţinut la primitorii de transplant de inimă. AmJPhysiol Heart Circ Physiol, 296, H350-H358.

Roten, L., Schmid, JP, Merz, F., şi colab. (2009). Disfuncţia diastolică a alografei cardiace şi capacitatea maximă de efort. J Heart Lung Transplant, 28, 434-439.

Haykowsky, M., Taylor, D., Kim, D., şi colab. (2009). Antrenamentul fizic îmbunătăţeşte capacitatea aerobă şi funcţia muşchilor scheletici la primitorii de transplant de inimă. Am J Transplant, 9, 734-739.

Konstam, MA, Jessup, M., Francis, GS şi colab. (2009). Insuficienţă cardiacă avansată şi cardiologie transplant: se naşte o subspecialitate. J Am Coll Cardiol, 53, 834-836.

CAPITOLUL 55

Intervenţiile chirurgicale cardiace au fost efectuate de zeci de ani la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă; aceste proceduri au avut iniţial rate ridicate de morbiditate şi mortalitate perioperatorie, aşa cum sa observat în anii 1970 şi 1980. În consecinţă, rolul intervenţiei chirurgicale a fost limitat la cazurile de management medical eşuat şi de disperare. Din fericire, o reală renaştere a interesului pentru opţiunile chirurgicale ale insuficienţei cardiace a apărut ca urmare a evoluţiei tehnicilor şi dispozitivelor chirurgicale care tratează atât insuficienţa cardiacă ischemică, cât şi non-ischemică.

Din cauza îmbătrânirii populaţiei, creşterea semnificativă a prevalenţei, morbidităţii şi mortalităţii prin insuficienţă cardiacă este o problemă convingătoare. Progresele în tratamentul infarctului miocardic acut şi al cardiomiopatiei neischemice au condus la creşterea supravieţuirii pacienţilor. Cu toate acestea, acest lucru a dus la o creştere continuă a numărului de pacienţi care se prezintă în cele din urmă cu insuficienţă cardiacă. Deşi transplantul cardiac rămâne o opţiune terapeutică valoroasă pentru insuficienţa cardiacă în stadiu terminal avansat (vezi capitolul 54), domeniul transplantului continuă să fie afectat de un număr finit de donatori de organe. Dispozitivele mecanice, cum ar fi dispozitivele implantabile de asistare a ventriculului stâng (LVAD), sunt scumpe, au o inci- pentru boala cardiacă ischemică, operaţii pentru leziuni valvulare şi intervenţii chirurgicale de remodelare ventriculară. Desigur, nevoile pacienţilor în aceste trei domenii se suprapun

adesea; de exemplu, un pacient cu cardiomiopatie ischemică poate fi supus by-passului coronarian, repararea valvei mitrale şi reconstrucţia ventriculului stâng (LV) a segmentelor infarctate anterioare diskinetice cicatrice.

## REEVASCULARIZAREA CORONARIAN PENTRU CARDIOMIOPATIA ISCHEMICĂ

### Definiţie şi epidemiologie

Cardiomiopatia ischemică este definită în prezent ca o disfuncţie semnificativ afectată (LV) (fracţia de ejecţie a ventriculului stâng [LVEF] < 35% până la 40%) care rezultă din boala coronariană.1 Cardiomiopatia ischemică este considerată a fi cea mai frecventă cauză a insuficienţei cardiace; afectează în prezent 2,5 milioane de oameni în Statele Unite, incidenţa anuală este de 40.000 de cazuri noi, iar rata anuală a mortalităţii este de 200.000 (vezi capitolul 22).2 Din cauza îmbătrânirii şi a profilurilor de risc cardiovascular crescute ale populaţiei din Statele Unite, riscul atribuibil populaţiei a fost estimat a fi de până la 68% în rândul bărbaţilor şi a pacienţilor2. cu insuficienţă cardiacă simptomatică şi FEVS mai mică de 40%, pacienţii cu cardiomiopatie ischemică au avut rezultate semnificativ mai proaste decât cei cu cardiomiopatie nonischemică.

Date mai vechi de la Framingham Heart Study au sugerat că prevalenţa insuficienţei cardiace după un infarct miocardic este de 14% la 5 ani şi 22% la 10 ani.4 Cu toate acestea, datele mai recente au arătat că această prevalenţă este mult mai mare, variind de la 10% la 2 ani până la mai mult de 40% la 6,5 ani după infarctul miocardic, îmbunătăţirea inimii precoce şi strategiile de recuperare intensivă a inimii. terapii pentru eşec (medicamente şi

dispozitivele, cum ar fi terapia de resincronizare cardiacă [CRT] şi cardioverter-defibrilator implantabil [ICD]) au crescut supravieţuirea pacienţilor internaţi cu infarct miocardic extins; ca urmare, numărul prezentărilor tardive de insuficienţă cardiacă congestivă a crescut. Dezvoltarea insuficienţei cardiace târziu după infarctul miocardic este legată de o varietate de factori, inclusiv dimensiunea şi localizarea infarctului, prezenţa insuficienţei mitrale ischemice (IMR) şi poate starea inflamatorie, aşa cum este evaluată prin nivelul seric al proteinei C reactive. Disfuncţia VS.8 Prin urmare, trebuie să existe strategii pentru a detecta şi trata insuficienţa cardiacă şi ischemia continuă, potenţial reversibilă, la pacienţii care ar putea beneficia de revascularizare coronariană.

### Fiziopatologia cardiomiopatiei ischemice

Mecanismul cel mai frecvent implicat în disfuncţia miocardică secundară cardiomiopatiei ischemice este pierderea miocitelor, care în cele din urmă duce la remodelarea inversă progresivă a inimii (vezi şi capitolele 6 şi 23).9 Procesul de remodelare a VS după infarctul miocardic este complex, implicând întinderea şi alunecarea miocitelor, de asemenea, adiacentă, care apar la distanţă şi alunecarea în apropiere. miocardului.10 Modificările celulare induse de ischemie includ pierderea miofibrilelor şi dezorganizarea proteinelor structurale din miocit. În plus, modificările extracelulare, inclusiv fibroza şi modificările

orientării fibrelor, determină modificări ale formei geometrice a inimii.11 În cele din urmă, aceste procese duc la o dilatare progresivă a ventriculilor cu o creştere ulterioară a tensiunii peretelui şi afectarea funcţiei sistolice şi diastolice. Astfel, pierderea progresivă a miocardului viabil în timp după infarctul miocardic este un proces continuu care în cele din urmă ar putea fi însoţit de sindromul de insuficienţă cardiacă clinică.12 Cu toate acestea, restabilirea fluxului sanguin miocardic în plus faţă de restaurarea chirurgicală a geometriei camerei VS (secţiunea privind chirurgia de reconstrucţie a ventriculului stâng) ar putea inversa acest proces detrimental.

Perspectivele asupra modificărilor induse de ischemia miocardică la nivel celular îi ajută pe medici să determine mai bine care pacienţi vor beneficia cel mai mult de pe urma strategiilor de revascularizare (vezi şi capitolul 23). Deşi ischemia tranzitorie poate duce la o perioadă de disfuncţie prelungită chiar şi după restabilirea fluxului („uimire"), ischemia persistentă, dar asimptomatică poate induce disfuncţie VS („hibernare") care poate imita cauzele nonischemice ale insuficienţei cardiace. Miocardul stupefiat este folosit pentru a descrie o afecţiune în care o reducere pe termen scurt, totală sau aproape totală a fluxului sanguin coronarian produce o anomalie în mişcarea regională a peretelui VS de durată limitată (ore sau zile) după reperfuzie.13-15 În schimb, miocardul hibernat este o stare de afectare persistentă a miocardului şi a funcţiei VS care poate fi redusă parţial la fluxul sanguin coronar în stare de repaus, ca rezultat al restabilirii parţial a fluxului sanguin cronic sau complet, ca urmare a restabilirii coronare a normal fie prin îmbunătăţirea fluxului sanguin, fie prin reducerea necesarului de oxigen.13-16 Dacă miocardul hibernant nu este tratat în timp util, totuşi, acesta poate fi asociat cu leziuni celulare progresive, ischemie miocardică recurentă, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă şi deces.17 Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) s-a dovedit a fi o metodă excelentă de selecţie imagistică pentru pacienţi pentru revascularizare. au arătat că regiunile cu mişcare anormală a peretelui pot fi încă active metabolic şi, prin urmare, s-ar putea îmbunătăţi după revascularizare.18 Este posibil ca astfel de regiuni să pară hipocinetice, mai degrabă decât akinetice sau diskinetice, în timpul examinării ecocardiografice de rutină. În plus, reducerea fluxului sanguin coronarian în repaus în segmentele hibernante şi îmbunătăţirea după intervenţia coronariană poate fi demonstrată prin imagistica prin rezonanţă magnetică cardiovasculară (IRM).19 Deşi în cadrul clinic miocardul stupefiat este adesea suprapus peste hibernare sau disfuncţie contractilă ireversibilă, identificarea mai devreme a hibernarii miocardice este crucială pentru prevenirea revascularizării miocardice în regiunile miocardice cu promptare reversare. procesul de remodelare inversă continuă a inimii.

Istoria naturală a cardiomiopatiei ischemice

Prognosticul pacienţilor după infarct miocardic depinde de gradul de afectare a VS20. Conform registrului Coronary Artery Surgery Study (CASS), rata de supravieţuire la 12 ani în rândul pacienţilor trataţi medical cu FEVS mai mică de 35% a fost de 21%, în comparaţie cu 54% în rândul pacienţilor cu FEVS, cu o rată de supravieţuire între 30% şi 50%, cu tehnici de intervenţie actuale. îmbunătăţit, în special prin adăugarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), P-blocante, statine, dispozitive CRT implantabile şi

defibrilatoare la armamentarul terapiei insuficienţei cardiace. Cu toate acestea, un studiu a demonstrat că, după o perioadă medie de urmărire de 4,4 ani, dintre pacienţii care au dezvoltat cardiomiopatie ischemică, 34% au murit şi 4,6% au suferit un transplant cardiac.22 La aceşti pacienţi, rezultatele au fost mai rele decât la pacienţii cu cardiomiopatie idiopatică sau peripartum, dar considerabil mai bune decât la pacienţii cu infiltraţie virală indusă de chimioterapie sau inducerea imunităţii virale umane. cardiomiopatie indusă de (HIV) (Figura 55-1).

Selectarea candidaţilor potriviţi pentru revascularizare

Studii clinice

Nu a fost efectuat niciun studiu clinic randomizat pentru a evalua rezultatul intervenţiei chirurgicale de bypass coronarian (CABG) la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică avansată (vezi şi capitolul 23). Cu toate acestea, în ianuarie 2002, a fost iniţiat un studiu clinic internaţional, multicentric, randomizat, Tratamentul chirurgical al insuficienţei cardiace ischemice (STICH), pentru a compara terapia medicală contemporană plus CABG, terapia medicală singură şi CABG cu sau fără restaurare ventriculară chirurgicală pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi boală coronariană. Studiul STICH este sponsorizat de Institutul Naţional pentru Inimă, Plămân şi Sânge, precum şi de sponsori din industrie şi a recrutat 2212 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă, FEVS mai mică de 35% şi boală coronariană supusă CABG la 127 de site-uri clinice. Grupul Ipoteza 1 este format din 1212 pacienţi, dintre care 602 au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi doar terapie medicală şi 610 au fost desemnaţi aleatoriu pentru a primi terapii medicale plus CABG. Evaluarea ulterioară este în curs de desfăşurare, iar rezultatele nu au fost încă raportate.

Ceilalţi 1000 de pacienţi din studiul STICH au avut dischinezie anterioară dominantă sau akinezie a ventriculului stâng şi au fost desemnaţi să primească o intervenţie chirurgicală; ei au fost repartizaţi în mod aleatoriu să fie supuşi unei singure intervenţii chirurgicale CABG sau CABG plus restaurare chirurgicală ventriculară. Aceşti pacienţi reprezintă grupul Ipoteza 2.23 Reconstrucţia ventriculară chirurgicală (RVS) a redus indicele de volum telesistolic cu 19%, în comparaţie cu o reducere de 6% doar cu bypass-ul. Clasa de insuficienţă cardiacă New York Heart Association (NYHA) şi distanţa de mers pe jos de 6 minute s-au îmbunătăţit faţă de valoarea iniţială într-un grad similar în cele două grupuri din Ipoteza 2. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferenţă semnificativă în rezultatul primar (deces din orice cauză sau spitalizare pentru cauze cardiace), care a avut loc la 59% care au fost desemnaţi să facă CABG singuri şi la 58% care au fost alocaţi cu SVR .90). Adăugarea RVS la CABG a redus volumul VS, în comparaţie cu CABG singur, dar remodelarea ventriculară aparent benefică nu a fost asociată cu o îmbunătăţire mai mare a simptomelor sau toleranţei la efort sau cu o reducere a ratei de deces sau spitalizare pentru

cauze cardiace (vezi Figura 23-11). O constatare dezamăgitoare a fost că strategiile chirurgicale de reducere a volumului ventricular care au fost examinate în studiile clinice (STICH, studiile cu dispozitivul de suport Acorn, studiile cu ventriculectomie stângă parţială) nu au reuşit să ofere rezultatele clinice benefice care au fost anticipate.

Cele trei investigaţii clinice majore randomizate ale CABG versus managementul medical – Studiul Cooperativ al Administraţiei Veteranilor,24 Studiul European de Chirurgie Coronariană25 şi CASS26 – au exclus pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau disfuncţie severă a VS. Astfel de pacienţi au fost consideraţi în mod tradiţional prea „risc ridicat" din cauza disfuncţiei severe a VS, iar condiţiile lor au fost considerate inoperabile. Această categorie de pacienţi cu cardiomiopatie ischemică în stadiu terminal reprezintă 40% până la 50% din transplanturile de inimă efectuate.27 Chiar şi cu tratamentul contemporan pentru insuficienţă cardiacă, o cantitate semnificativă dintre aceşti pacienţi mor în aşteptarea transplantului de inimă şi, din cauza condiţiilor comorbide existente, a deficitului de organe sau a ambelor, alţii sunt prea fragili pentru a fi supuşi unui transplant de inimă. revascularizarea nu este întreprinsă.29 Prin urmare, fiecare pacient cu cardiomiopatie ischemică trebuie evaluat cu atenţie pentru a determina adecvarea pentru revascularizare.

Factori clinici

În selectarea candidaţilor pentru revascularizare, mai mulţi factori clinici ar putea juca un rol, inclusiv prezenţa anginei, adecvarea vaselor ţintă pentru bypass-ul, simptomele insuficienţei cardiace, dimensiunea VS şi severitatea compromisului hemodinamic.30 Absenţa anginei nu ar trebui să excludă luarea în considerare a revascularizării chirurgicale; cu toate acestea, există puţine informaţii despre procentul de pacienţi cu insuficienţă cardiacă care au ischemie silenţioasă care ar putea fi ameliorată prin revascularizare.

Viabilitatea miocardică

Pacienţii cu cardiomiopatie ischemică sunt eterogene în ceea ce priveşte adecvarea vaselor ţintă pentru revascularizare, riscul ischemic şi viabilitatea miocardică (vezi şi capitolele 36 şi 23). Prin urmare, clinicienii ar trebui să aibă cea mai mare grijă în selectarea preoperatorie a pacienţilor care vor beneficia cel mai mult de pe urma revascularizării. Majoritatea cercetătorilor au descoperit că revascularizarea miocardului hibernant la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică îmbunătăţeşte atât supravieţuirea, cât şi funcţia VS în comparaţie cu terapia medicală numai, indiferent de gradul preoperator al disfuncţiei VS18-31-36. Mai mult, aceste tipuri de studii au limitări importante, inclusiv părtinire în selectarea pacienţilor care fac CABG, o probabilitate mai mică ca rezultatele negative să fie publicate şi - deoarece terapiile medicale standard contemporane (de exemplu, statine) nu sunt utilizate şi grefele de arteră mamară interne sunt subutilizate - incertitudinea aplicabilităţii la practica curentă. Cu toate acestea, revascularizarea ar trebui luată în considerare, deoarece creşterea fluxului coronarian la miocard viabil ischemic sau hibernant va îmbunătăţi funcţia şi supravieţuirea VS. Mai multe modalităţi imagistice neinvazive pot identifica pacienţii care au miocard ischemic sau hibernant, susceptibil de intervenţie chirurgicală de revascularizare, dacă există vase ţintă adecvate. Informaţiile referitoare la viabilitatea miocardică pe care o pot oferi aceste modalităţi diferă deoarece diferitele tehnici depind de rezerva inotropă (ecocardiografia de stres cu dobutamina [DSE]), demonstrarea integrităţii membranei celulare (imaging cu taliu-201), metabolismul miocardic conservat (PET cu 2-[fluor-18]-fluor-2]-fluor-2-glucoză), sau absenţa ţesuturilor [18D-glucoza] (RMN intensificat cu gadoliniu) în zonele cu miocard disfuncţional.

*DSE a fost utilă în predicția preoperatorie a miocardului viabil; are o specificitate globală de 91% și o sensibilitate de 68% pentru predicția recuperării segmentare (vezi și capitolul 36).37 DSE este utilizată pentru a examina rezerva inotropă a miocardului disfuncțional, dar viabil. Miocardul viabil prezintă o funcție contractilă regională îmbunătățită (rezervă inotropă), așa cum este evaluată prin ecocardiografie transtoracică simultană, ca răspuns la dobutamina. Mișcarea peretelui segmentar este monitorizată în timpul perfuziei cu doze crescânde de dobutamina. Creșterea mișcării peretelui segmentar începând cu o doză mică și continuă în timpul dozelor mai mari de dobutamina (răspuns unifazic) sugerează asomarea miocardică. Cu toate acestea, creșterea la doze mici, urmată de o reducere a funcției la doze mai mari (răspuns bifazic) indică ischemie și hibernare. Este important faptul că prevalența rezervei contractile în rândul pacienților cu cardiomiopatie ischemică este independentă de extinderea angiografică și de severitatea bolii coronariene.38 Un răspuns contractil la dobutamina pare să necesite cel puțin 50% miocite viabile într-un anumit segment și este corelat invers cu amploarea fibrozei interstițiale observată pe biopurile miocardice39.*

În tomografia computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT) cu scintigrafie cu taliu-201, taliul-201 este utilizat ca

trasor de perfuzie deoarece are o fracție de extracție miocardică de prim pasaj ridicată (80%) în intervalele fiziologice ale fluxului sanguin miocardic (vezi și capitolul 36). Captarea miocardică este un proces care necesită integritatea membranei celulare și, prin urmare, această fracțiune indică perfuzia regională, precum și viabilitatea miocardică. Au fost utilizate mai multe abordări pentru a optimiza informațiile obținute din scintigrafia cu taliu-201, în cea mai mare parte implicând o imagine de stres de bază și una sau două imagini întârziate (redistribuție de 4 ore și imagistica cu întârziere de 24 de ore). Activitatea regională de redistribuire a taliului-201 reprezintă amploarea viabilității miocardice regionale; prin urmare, scintigrafia cu taliu-201 după o singură injecție de stres a devenit tehnica imagistică standard pentru determinarea unei astfel de viabilitati. Demonstrarea ischemiei reversibile prin protocolul convențional de redistribuire a stresului de 4 ore implică prezența miocardului viabil. Cu toate acestea, până la 50% dintre segmentele care au defecte fixate la 4 ore ar putea totuși să-și revină fie perfuzia, fie să funcționeze după revascularizare.40-41 Prin urmare, au fost dezvoltate câteva modificări ale protocolului de redistribuire a stresului de 4 ore pentru a îmbunătăți acuratețea detectării viabilității. Redistribuirea târzie (24 de ore) sau reinjectarea imediată a unei a doua doze mai mici de taliu-201 după imaginile de redistribuire permite adesea vizualizarea segmentelor într-un număr semnificativ de defecte de perfuzie care au fost considerate remediate prin imagistică la numai 4 ore. În comparație cu DSE, scintigrafia de perfuzie miocardică poate identifica segmente cu mai puține miocite viabile. Într-o serie, de exemplu, scintigrafia cu DSE și taliu-201 a arătat o sensibilitate echivalentă în rândul segmentelor cu mai mult de 75% miocite viabile (78% față de 87%), dar DSE a fost mult mai puțin sensibilă în rândul segmentelor cu 25% până la 50% miocite viabile (15% față de

82%, comparativ cu 82%). să aibă o mai mare specificitate şi valoare predictivă pozitivă în prognoza recuperării funcţionale după revascularizare.43

*PET este adesea considerat standardul de aur pentru evaluarea perfuziei şi viabilităţii miocardice (vezi şi capitolul 36).44 Avantajul său este că permite clinicienilor să evalueze simultan perfuzia şi metabolismul. PET necesită utilizarea radionuclizilor emiţători de pozitroni, care sunt încorporaţi în molecule active fiziologic. Ischemia schimbă metabolismul miocitelor de la acizi graşi la glucoză. Astfel, absorbţia unui analog de glucoză, 18FDG, de către miocite într-o zonă cu miocard disfuncţional indică activitate metabolică şi, astfel, viabilitate. Perfuzia regională poate fi evaluată simultan cu un agent care rămâne în spaţiul vascular, demonstrând astfel fluxul sanguin (cum ar fi azot-13 amoniac sau rubidiu-82). Ca rezultat, PET are potenţialul de a face diferenţa între miocardul normal, uluit, hibernant şi necrotic. Prezenţa absorbţiei îmbunătăţite a 18FDG în regiunile cu flux sanguin scăzut (cunoscut sub numele de „nepotrivire PET") este diagnostică pentru miocardul hibernant şi se crede că o reducere concordantă atât a metabolismului, cât şi a fluxului („potrivire PET") reprezintă predominant miocard necrotic. Disfuncţia regională în prezenţa perfuziei normale indică uimirea. Este important că segmentele miocardice cu reduceri semnificative atât ale fluxului sanguin, cât şi ale captării 18FDG au doar 20% şanse de îmbunătăţire funcţională după revascularizare, în timp ce teritoriile de hibernare disfuncţionale au aproximativ 85% şanse de îmbunătăţire funcţională după revascularizare18,45-47. în consecinţă, îmbunătăţesc simptomele insuficienţei cardiace şi supravieţuirea.*

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă (CMR) cu contrast mediu poate fi utilizată pentru a stabili prezenţa miocardului hibernant (vezi şi capitolul 36). Regiunile de îmbunătăţire a miocardului exhibează (întârziat) la 10 minute după injectarea acidului gadoliniu-dietilentriaminopenta-acetic (Gd-DTPA) sunt zone de necroză miocardică şi leziuni ireversibile; regiunile care nu reuşesc să se hiperenhance sunt viabile. În plus, evaluarea cantitativă a perfuziei poate documenta reducerea fluxului sanguin coronarian în repaus în segmentele hibernante. Gradul şi amploarea transmurală a intensificării cu imagistica CMR cu contrast sunt invers legate de potenţialul de recuperare a funcţiei VS după revascularizare.48-49.

Marcarea miocardică prin rezonanţă magnetică este o altă metodă CMR care cuantifică scurtarea locală a segmentului miocardic în întregul miocard VS şi pe grosimea peretelui VS. Această metodă poate fi combinată cu infuzia de dobutamină în doză mică pentru a cuantifica cantitatea de viabilitate miocardică, pe baza grosimii peretelui diastolic final combinată cu îngroşarea peretelui sistolic indusă de dobutamina; împreună, aceste metode pot oferi o mai bună predicţie a recuperării funcţionale a VS. De exemplu, grosimea peretelui diastolic final de peste 10 mm preoperator, în combinaţie cu îngroşarea peretelui sistolic indusă de dobutamina de 2 mm sau mai mult în 50% sau mai mult din segmentele disfuncţionale, este bine corelată cu îmbunătăţirea postoperatorie a funcţiei; totuşi, doar 4% dintre segmentele cu o grosime a peretelui diastolic mai mică de 6 mm se vor îmbunătăţi.50 În comparaţie cu DSE, dobutamina CMR are sensibilitate mai mare (86% vs. 74%) şi specificitate (86% vs. 70%), dar este mai intensivă în muncă şi mai dificilă din

punct de vedere tehnic. disfuncţia este prezentă, imagistica CMR cu contrast are o acurateţe mai mare în segmentele cu cea mai severă disfuncţie, ceea ce reprezintă un alt avantaj al acestei tehnici.52 La Clinica Cleveland, imagistica CMR are un rol stabilit în detectarea extinderii miocardului viabil şi a zonelor de cicatrizare care ar putea fi susceptibile de reperfuzie sau alte strategii operatorii care necesită bypass cardiopulmonar.

Risc de revascularizare

Cea mai eficientă modalitate de stratificare a riscului operator pentru pacienţii cu intervenţii chirurgicale cardiace este utilizarea unui algoritm de predicţie a riscului care încorporează mai multe variabile pentru a obţine un scor de risc. Doi dintre algoritmii cei mai folosiţi în acest scop în Statele Unite sunt cel dezvoltat de Society of Thoracic Surgeons şi European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE); http://www.euroscore.org/calculator).53-57 Ambii algoritmi încorporează vârsta pacientului, sexul, condiţiile comorbide şi severitatea şi acuitatea bolilor cardiace şi ambii pot prezice cu exactitate mortalitatea la 30 de zile. O limitare a unor astfel de algoritmi de predicţie a riscului este dependenţa lor de datele pacientului din care au fost obţinuţi; pe măsură ce populaţia de pacienţi se schimbă şi pe măsură ce tehnica chirurgicală se schimbă, analizele de risc pot deveni în curând depăşite.58

Prezenţa disfuncţiei VS şi a insuficienţei cardiace rămâne unul dintre cei mai importanţi predictori independenţi ai mortalităţii operatorie şi a altor evenimente adverse majore după CABG (Figura 55-2).59 Într-un studiu observaţional prospectiv pe mai mult de 8600 de pacienţi supuşi CABG între 1992 şi 1997, rata mortalităţii operatorii a variat, cu LV% mai mare de 4%40, cu 2%40%40. dintre cei cu FEVS de 20% până la 40% şi 8% dintre cei cu FEVS mai mică de 20%.60 Cu toate acestea, Clinica Cleveland a raportat rate mai scăzute ale mortalităţii în spital la pacienţii cu funcţia VS normală (1,5%), moderată (2,5%) sau sever afectată (3,2%) atunci când au analizat mai mult de 14,090 de cazuri izolate de pacienţi care au fost izolate între 14 şi 90% 1999. În plus, Clinica Cleveland a mai raportat că numărul pacienţilor cu risc crescut a crescut, dar rata morbidităţii chirurgicale, ajustată pentru scorul de risc preoperator, a scăzut semnificativ de la 14,5% (în 1986) la 8,8% (în 1994; P < 0,001).61

| **Corelaţi** | **puncte** |
|---|---|
| Creatinină pre-CABG > 3,0 mg/dL (265 ^mol/L) | 12 |
| Vârsta > 80 de ani | 11 |
| Socul cardiogen | 10 |
| Operaţiune de urgenţă | 9 |

Vârsta 70 - 79 de ani 8

CABG anterior 7

Fracţia secţiunii ventriculare stângi <30% 6

Boală hepatică (antecedente) 6

Vârsta 60 - 69 de ani 5

Creatinină pre-CABG 1,5 până la 3,0 mg/dL (133 până la 265 ^mol/L) 5

Accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu (antecedente) 4

Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng 30% până la 49% 3

Boala pulmonară obstructivă cronică (antecedente) 3

Genul feminin 3

Hipertensiune arterială (antecedente) 2

Operaţiune urgentă 2

**FIGURA 55-2 Model predictiv pentru rezultatele după grefa de bypass coronarian (CABG). (Din Kolh P. Importanţa modelelor de stratificare a riscului în chirurgia cardiacă. EurHeartJ 2006;27:768-769.)**

Factorii determinanţi suplimentari ai riscului de mortalitate şi morbiditate includ vârsta înaintată, sexul feminin, afecţiunile comorbide (de exemplu, diabet zaharat, boală cerebrovasculară clinică, disfuncţie renală, boală pulmonară cronică semnificativă), CABG anterioară şi necesitatea unei intervenţii chirurgicale de bypass de urgenţă sau a unei intervenţii chirurgicale concomitente de valvă. optimizarea stării preoperatorii - toate combinate printr-o abordare multidisciplinară - au îmbunătăţit rezultatele.

Beneficiile revascularizării

Având în vedere progresele în tratamentele farmacologice şi introducerea dispozitivelor CRT şi ICD implantabile, s-a sugerat că revascularizarea poate să nu ofere beneficii suplimentare pentru unii pacienţi cu cardiomiopatie ischemică. Cu toate acestea, cu excepţia cazului în care abordările nechirurgicale pot preveni apariţia unor evenimente ischemice ulterioare şi pot inversa procesul de remodelare dăunătoare, prezenţa stenozelor coronariene necorectate ameninţă în continuare supravieţuirea pacienţilor cu cardiomiopatie ischemică. În plus, controlul anginei pare să fie cel mai bine realizat prin revascularizare chirurgicală la pacienţii eligibili. Îmbunătăţirea chirurgicală a fluxului sanguin către miocardul hipoperfuzat, dar viabil duce la îmbunătăţirea funcţională a miocardului, cu efecte secundare de întârziere sau inversare a remodelării ventriculare, reducerea substratului pentru aritmiile ventriculare maligne şi ameliorarea simptomelor.

Îmbunătățirea simptomelor insuficienței cardiace congestive și a capacității funcționale

Mai multe studii la scară mică au evidențiat o îmbunătățire marcată a simptomelor după revascularizare la pacienții cu cardiomiopatie ischemică.04-07 Pe lângă reducerea anginei, îmbunătățirea clasei funcționale NYHA sau a simptomelor de insuficiență cardiacă este legată de cantitatea de miocard viabil, care servește ca surogat pentru a prezice remodelarea inversă pozitivă după CABG. De exemplu, într-un studiu, o nepotrivire a fluxului sanguin-metabolism de peste 18% la PET a fost 70% sensibilă și 78% specifică în prezicerea unei modificări a stării funcționale după revascularizare.04 Un alt studiu a arătat o îmbunătățire la fel de semnificativă a capacității funcționale după revascularizare, reflectată de creșterea cu 34% a echivalenților metabolici (de la 7,50% la pacienții cu nepotrivire semnificativă înainte de PET). revascularizare.00 Alți investigatori au demonstrat o creștere semnificativă a consumului maxim de oxigen (15 până la 22 mL/kg/min, P < .0001) la un grup de 34 de pacienți cu cardiomiopatie ischemică care au suferit CABG.07

Îmbunătățirea funcției ventriculare stângi

Îmbunătățirea FEVS după revascularizare la pacienții cu cardiomiopatie ischemică este de obicei legată de prezența viabilității miocardice. O revizuire a 29 de studii pe 758 de pacienți a arătat că FEVS a crescut cu 0% până la 10% după revascularizare, când miocardul era viabil, în timp ce nu s-a observat nicio îmbunătățire a FEVS în absența viabilității. asociat cu remodelare inversă pozitivă a ventriculului, caracterizată prin reduceri ale dimensiunilor telesistolice și telediastolice ale ventriculului cu o formă mai puțin sferică a ventriculului.09,70 Gradul de îmbunătățire este semnificativ corelat cu numărul de segmente care își revin funcția după revascularizare.09 Cu toate acestea, în ciuda dovezilor de viabilitate prin tehnici imagistice neinvazive, nu întotdeauna pot rezulta îmbunătățiri în tehnici de imagistică neinvazivă.

După revascularizarea chirurgicală la pacienții cu cardiomiopatie ischemică, un alt predictor de îmbunătățire potențială a FEVS este dimensiunea diastolică a VS. În rândul pacienților la care această dimensiune depășește 7,0 cm (4,0 cm/m2), nu numai că rata mortalității operatorii este mai mare, dar și șansele de remodelare inversă pozitivă sunt mai mici. Efectul măririi VS asupra îmbunătățirii funcției VS după intervenție chirurgicală a fost ilustrat într-o revizuire a 01 pacienți cu boală cardiacă ischemică, FEVS de 28%, toți având dovezi de viabilitate miocardică.71 Cu toate acestea, în ciuda prezenței unei viabilități substanțiale, o treime dintre pacienți nu au prezentat nicio îmbunătățire a FEVS sau vreo reducere a volumului ventricular. În schimb, celelalte două treimi dintre pacienți, care au înregistrat o îmbunătățire semnificativă a FEVS, toți au avut volume fine-sistolice ale VS mai mici.71

Există unele dovezi că terapia medicală prechirurgicală cu (5-blocante poate crește probabilitatea ca revascularizarea chirurgicală să îmbunătățească rezultatele și să inverseze remodelarea atunci când miocardul este viabil. În studiul Carvedilol Hibernation Reversible Ischeemia Trial, Marker of Success (CHRISTMAS), studiu, 387 de pacienți cu cardiomiopatie

ischemică au fost trataţi cu o relaţie semnificativă de luni sau luni cu cardiopatie ischemică. Între numărul de segmente cardiace cu miocard hibernant la momentul iniţial şi îmbunătăţirea FEVS a fost evidentă cu terapia cu carvedilol, în timp ce pacienţii trataţi cu placebo nu au avut nicio îmbunătăţire a FEVS.72 S-a emis ipoteza că p-blocarea poate îmbunătăţi funcţia de hibernare a miocardului prin reducerea consumului de oxigen miocardic şi creşterea perfuziei inverse, ceea ce a îmbunătăţit în final perfuzia diferită27.

Îmbunătăţirea supravieţuirii

Rapoartele unor studii observaţionale mici au sugerat că supravieţuirea îmbunătăţită după CABG poate să nu necesite o îmbunătăţire a funcţiei VS.36 Rezultatele iniţiale ale unor studii observaţionale mari, cum ar fi CASS, şi o analiză post-hoc din studiul Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) au sugerat că CABG a îmbunătăţit rezultatele în comparaţie cu pacienţii cu boală coronariană şi terapie medicală numai cu boala coronariană. disfuncţie.26-73-74 În acele studii însă, viabilitatea miocardică nu a fost evaluată.

Rezultatele studiilor observaţionale ulterioare au sugerat că beneficiul de supravieţuire cu revascularizare în cardiomiopatia ischemică a fost limitat la pacienţii cu miocard viabil31,37,75-77 (Figura 55-3). Beneficiul potenţial de supravieţuire derivat din revascularizare a fost cel mai bine demonstrat într-o meta-analiză a 24 de studii de viabilitate nerandomizate care au implicat 3088 de pacienţi cu boală coronariană şi disfuncţie VS (FEVS medie = 32%).31 Printre pacienţii cu viabilitate miocardică, revascularizarea a produs o reducere semnificativă a mortalităţii cu 80% faţă de terapie medicală cu 3,6% anual. În plus, a fost observată o relaţie directă între severitatea disfuncţiei VS şi amploarea beneficiului. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferenţă în mortalitatea anuală cu revascularizare la pacienţii fără viabilitate miocardică (mortalitate anuală 7,7% faţă de 6,2% cu terapie medicală).

Constatări similare privind îmbunătăţirea supravieţuirii după revascularizare au fost documentate la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi miocard hibernant (viabil), evaluate prin PET.76-77 Rata mortalităţii cardiace a fost semnificativ mai mică în rândul pacienţilor care au suferit revascularizare decât în rândul pacienţilor trataţi medical (13% vs. 24%). În rândul pacienţilor trataţi medical, riscul de mortalitate cardiacă a fost de peste trei ori mai mare decât în rândul pacienţilor supuşi terapiei chirurgicale atunci când gradul de nepotrivire a fost mai mare de 20%. Cu o nepotrivire de 20% sau mai mică, în schimb, nu a existat o creştere a mortalităţii în rândul pacienţilor trataţi medical sau chirurgical. Din nefericire, lipsesc studiile clinice prospective randomizate cu terapii medicale contemporane şi cu dispozitive; se speră că studiul STICH în curs de desfăşurare va face lumină asupra acestei probleme în subgrupul de pacienţi care sunt supuşi unor studii imagistice nucleare.

Rezumat

Revascularizarea chirurgicală rămâne în prezent o opţiune de tratament importantă pentru cardiomiopatia ischemică. Îmbunătăţirile tehnicilor chirurgicale, împreună cu noi modalităţi imagistice şi modele de stratificare a riscului, cu scopul de a revascularizа numai miocardul viabil, au condus la rezultate îmbunătăţite pe termen scurt şi lung în studiile clinice nerandomizate.

CHIRURGIA VALVULUI PENTRU DISFUNCŢIA VENTRICULARĂ STÂNGĂ (vezi capitolul 29)

Mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă sau disfuncţie VS prezintă leziuni valvulare semnificative clinic. Se estimează că aproape 50% dintre pacienţii cu FEVS mai mică de 35% au insuficienţă mitrală de gradele 3 până la 4+ şi 35% au regurgitare tricuspidiană de gradele 3 până la 4+ (vezi şi capitolul 29).78 Regurgitarea mitrală sau tricuspidiană severă a fost legată de rezultate adverse şi de boli cardiace crescute, mortalitate şi insuficienţă cardiacă frecventă78. tratamentul chirurgical al multor leziuni valvulare este o terapie bine acceptată, în special pentru valva aortică. Cu toate acestea, alte combinaţii de tulburări valvulare cu disfuncţie VS sunt mai controversate, iar mulţi pacienţi au fost consideraţi prea bolnavi pentru a rezista la intervenţii chirurgicale. Din punct de vedere istoric, clinicienii au fost învăţaţi că înlocuirea valvei mitrale la pacienţii cu FEVS mai mică de 40% nu trebuie efectuată din cauza ratei ridicate a mortalităţii operatorii.80 Cu toate acestea, la

în acel moment, valva mitrală a fost înlocuită cu o proteză cu bilă în cuşcă şi, simultan, au fost îndepărtaţi atât muşchii papilari, cât şi întregul aparat subvalvular. În zilele noastre, este recunoscută importanţa unei interacţiuni valvulo-ventriculare intacte. Odată cu schimbarea opiniei chirurgicale mai mult în favoarea reparaţiilor mitrale decât a înlocuirilor, interesul a reapărut în domeniul chirurgiei valvulare ca parte a strategiei de tratament pentru disfuncţia VS. Această secţiune se concentrează în principal pe opţiunile chirurgicale pentru boala valvulară la pacienţii cu disfuncţie severă a VS; Tratamentul chirurgical pentru leziunile valvulare fără sau cu disfuncţie VS uşoară până la moderată este fie bine acceptat, fie abordat în continuare în capitolul 29.

Regurgitarea mitrală funcţională la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă

Fiziopatologia

Integritatea valvei mitrale în formă de şa este susţinută de coaptarea foiţelor anterioare şi posterioare în planul inelar în timpul sistolei ventriculare, într-un design care micşorează efortul foliar, inelar şi cordal81. Şase componente sunt responsabile pentru o funcţie optimă a valvei: inelul valvei, foişoarele, corda, muschiul papilar şi tendinocarul stâng; oricare dintre ele poate prezenta defecte care duc la disfuncţia valvei mitrale. În cardiomiopatia ischemică şi nonischemică, insuficienţa mitrală funcţională rezultă de obicei din anomalii geometrice ale ventriculului stâng şi duce la disfuncţia unei valve mitrale morfologic normale. Mărirea ventriculului stâng provoacă insuficienţă mitrală funcţională prin dilatarea inelară, o creştere a distanţei muşchilor interpapilari, creşterea legăturii foliare (alungirea şi întinderea cordelor tendinee din cauza măririi cardiace) şi scăderea forţelor de închidere din slăbiciune musculară, în plus faţă de asincronia muşchilor papilari, rezultatul

insuficienţei contractile coap81 este sincronizarea coap81. foliole normale morfologic şi insuficienţă mitrală centrală (Figura 55-4). Există o suprapunere clară între insuficienţa mitrală funcţională şi IMR ischemică, iar rapoartele de insuficienţă mitrală funcţională rezultată din insuficienţă cardiacă includ cazuri de pacienţi cu cardiomiopatie ischemică. Cu toate acestea, caracteristicile clinice şi managementul IMR, inclusiv regurgitarea mitrală în asociere cu infarctul miocardic, sunt discutate separat.

**FIGURA 55-4 Caracteristici fiziopatologice ale insuficienţei mitrale funcţionale. CT, corde tendinee; VM, valvă mitrală; PM, mușchi papilar. (Din Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al. Insuficienţa cardiacă şi moartea după infarct miocardic în comunitate: rolul emergent al insuficienţei mitrale. Circulaţie 2005; 1 1 1: 295-301.)**

Opţiuni de tratament nechirurgical

Ca şi în cazul insuficienţei mitrale care rezultă din boala valvulară primară, insuficienţa mitrală funcţională impune o sarcină hemodinamică importantă ventriculului stâng, ceea ce contribuie la hipertrofia şi dilatarea excentrică în continuare, ceea ce creşte gradul de insuficienţă mitrală şi insuficienţă cardiacă; astfel, există un cerc vicios.84-85 Din fericire, tratamentul insuficienţei cardiace a evoluat de la terapia dirijată pe simptom la tratamente capabile să modifice istoria naturală a bolii şi uneori atenuarea insuficienţei mitrale funcţionale. Terapia medicală şi chirurgicală şi, pentru pacienţii cu întârziere a conducerii interventriculare, CRT poate fi benefică. Terapiile farmaceutice includ antagonişti ai activării neurohormonale, cum ar fi inhibitorii ECA, blocanţii receptorilor de aldosteron şi agenţii p-adrenergici, care pot inversa remodelarea ventriculară adversă în insuficienţa cardiacă. terapiile pot reduce, de asemenea, gradul de insuficienţă mitrală funcţională. Cu toate acestea, pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată prezintă de obicei insuficienţă mitrală semnificativă în ciuda utilizării acestor terapii şi, prin urmare, sunt adesea îndrumaţi pentru tratament chirurgical cardiovascular.

Repararea valvei mitrale

În mod tradiţional, riscul asociat cu corectarea chirurgicală a insuficienţei mitrale în contextul disfuncţiei severe a VS a fost considerat prohibitiv. Bolling şi colegii89 au fost primii care au demonstrat că această abordare a fost fezabilă şi ar putea fi efectuată cu o morbiditate rezonabil scăzută. Ei au folosit o reparaţie de anuloplastie subdimensionată, care a corectat eficient insuficienţa mitrală funcţională la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. La peste 200 de pacienţi cu cardiomiopatie, FEVS mai mică de 20% şi insuficienţă mitrală funcţională severă, repararea valvei mitrale a fost asociată cu rate de supravieţuire actuarială la 1, 2 şi 5 ani de 82%, 71% şi, respectiv, 52%90. volumul şi indicele cardiac, împreună cu o reducere a indicelui de sfericitate la evaluarea de urmărire la 24 de luni.90 Aceste rezultate au fost confirmate de o serie de cazuri la Clinica Cleveland în care au fost documentate rate de supravieţuire îmbunătăţite şi efecte pozitive asupra remodelării

inverse, în plus față de numărul redus de spitalizări pentru insuficiență cardiacă în perioada de urmărire91.

Cea mai convingătoare dovadă a siguranței și eficacității reparației valvei mitrale pentru insuficiența mitrală funcțională a fost obținută în starea de chirurgie a valvei mitrale a prospectului Acorn Clinical Trial.92 Acest studiu al dispozitivului CorCap a implicat 193 de pacienți care au primit un tratament medical optim, care au avut insuficiență mitrală funcțională semnificativă, FEVS medie de 24%, clasa medie NY7 cm dimetru sau dimetrul HA7 mediu sau dimetrul final. insuficiență cardiacă IV; majoritatea pacienților (94%) au avut cardiomiopatie idiopatică. Pacienții au fost supuși reparației valvei mitrale cu un inel de anuloplastie mitrală „subdimensionată" (84%) sau a unei intervenții chirurgicale de înlocuire a valvei (16%). Ratele de supraviețuire au fost de 98,4% la 30 de zile după operație și de 85,2% la 24 de luni și au existat dovezi progresive și susținute de remodelare VS după intervenția chirurgicală a valvei mitrale. Rezultatele importante au fost că insuficiența mitrală a fost abolită cu succes și repararea valvei mitrale a fost durabilă; 88,4% dintre pacienți au avut insuficiență mitrală de gradul 0 sau 1 după 2 ani, iar reoperația a fost necesară doar de 2% dintre pacienți.

O slăbiciune a tuturor studiilor menționate mai sus a fost că le lipsea un grup de control comparabil de subiecți care nu au suferit o intervenție chirurgicală. Concluziile acestor serii chirurgicale observaționale au fost ulterior contestate de Wu și asociații.93 Într-o analiză nerandomizată cu potrivire în funcție de propensiune, 126 de pacienți cărora li s-a efectuat anuloplastia valvei mitrale au fost comparați cu 293 care nu au făcut-o. Deși ambele grupuri au avut grade similare de insuficiență mitrală funcțională severă, nu a fost evidentă nicio îmbunătățire netă a supraviețuirii pe termen lung (sau a obiectivului combinat de mortalitate sau transplant de urgență) la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală, indiferent de cauza insuficienței cardiace (fie ischemică sau nonischemică). Acest studiu provocator, dar retrospectiv, a lipsit urmărirea indicilor remodelării structurale ventriculare, a lipsit analiza ameliorării simptomelor, terapia medicală controlată inadecvat și a furnizat puține informații despre durabilitatea reparării.

Împreună, aceste experiențe demonstrează că la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență mitrală funcțională, repararea valvei mitrale cu un inel de anuloplastie complet subdimensionat și fără alterarea aparatului subvalvular poate fi efectuată în siguranță, cu rate scăzute de mortalitate operativă la 30 de zile (<2%); probabil ca aceasta operatie are efecte pozitive si asupra remodelarii inverse, daca este efectuata de chirurgi cu experienta in repararea valvei mitrale. Cu toate acestea, doar un studiu randomizat poate determina în mod definitiv dacă intervenția chirurgicală este asociată cu un beneficiu legat de mortalitate. Lipsa unui beneficiu dovedit pe termen lung al reparației valvei mitrale a insuficienței mitrale funcționale este, prin urmare, reflectată și în ghidurile publicate din marile societăți. Ghidurile privind insuficiența cardiacă din 2009 ale Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA)94 au remarcat că eficacitatea reparării sau înlocuirii valvei mitrale pentru insuficiența mitrală secundară severă în IC în stadiu terminal refractar „nu a fost stabilită" (clasa IIb, nivel de evidență C) și

„nu a fost în general recomandată” de ghidurile de practică ale 20596 Heart Failure Society of the America. Repararea valvei mitrale este considerată o alternativă la transplant, pacientul trebuie informat că, deşi simptomele sunt adesea îmbunătăţite, nu există dovezi clare privind un beneficiu pe termen lung legat de mortalitate. De asemenea, factorii care împiedică în general repararea valvei mitrale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată includ boala valvulară mitrală primară care nu poate fi reparată, insuficienţa aortică severă şi insuficienţa mitrală de lungă durată antecedentă apariţiei disfuncţiei VS cu mărire marcată a VS sau dependenţa de terapia inotropă.

Regurgitarea mitrală ischemică la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă

Fiziopatologia

IMR este o complicaţie care apare cel mai adesea după un infarct miocardic cu afectare permanentă a muşchiului papilar sau a miocardului adiacent. În plus, poate apărea cu ischemie acută, dar dispare de obicei după ce ischemia se rezolvă. Cu toate acestea, insuficienţa mitrală preexistentă poate deveni mai severă în prezenţa ischemiei suprapuse. Deşi IMR este, în cazuri rare, cauzată de o ruptură a muşchiului papilar, care impune întotdeauna o intervenţie chirurgicală urgentă, cei mai mulţi pacienţi afectaţi au IMR „funcţională”, similar insuficienţei mitrale funcţionale în cardiomiopatia dilatată, în care muşchii papilari, cordele şi foile valvulare sunt normali, dar există o coapsă slabă a foliarului şi nu este restrânsă mişcarea foliară. ecocardiografie. Cu toate acestea, există două diferenţe importante între condiţii. În primul rând, în comparaţie cu pacienţii care au cardiomiopatie dilatativă, mulţi pacienţi cu IMR au nevoie de CABG şi, astfel, clinicienii trebuie adesea să decidă dacă valva mitrală trebuie sau nu tratată. În al doilea rând, în timp ce dilatarea VS în cardiomiopatia dilatată este mai sferică, pacienţii cu cardiomiopatie ischemică au unul sau mai multe segmente de hipokinezie, akinezie sau diskinezie care duc la remodelarea locală a VS, modificând astfel forma geometrică a ventriculului stâng într-un mod diferit. Mulţi clinicieni încă folosesc termenul „disfuncţie a muşchilor papilari” pentru a descrie pacienţii cu IMR, dar aceasta este o denumire greşită, deoarece disfuncţia muşchilor papilari singură nu explică mecanismul IMR. Muşchiul papilar este disfuncţional deoarece peretele VS — în special segmentul posterolateral, pe care este inserat — este disfuncţional şi geometria ventriculului este perturbată. Prin urmare, IMR este un proces patologic mai complex a cărui reparare cu succes este, de asemenea, mai dificilă. Aceste întrebări importante legate de IMR, inclusiv repararea versus înlocuirea şi CABG singur versus CABG cu chirurgia valvei mitrale, sunt abordate în studiile clinice în curs de desfăşurare ale reţelei de chirurgie sponsorizate de National Heart, Lung, and Blood Institute: Comparing the Effectiveness of Repairing Versus Replaceing the Heart's Mitral Valve in People with Severe Chronicical Regurgitation Ischemic (http:// trials.gov/ct2/show/NCT00807040) şi compararea eficacităţii unei proceduri de reparare a valvei mitrale în combinaţie cu bypass arterial coronarian (CABG) versus CABG Alone la persoanele cu insuficienţă mitrală ischemică moderată (http://clinicaltrials.gov/ct2/NCT2/s8080w).

Repararea valvei mitrale

Pacienţii cu cardiomiopatie ischemică trebuie trataţi cu terapiile obişnuite pentru insuficienţa cardiacă, inclusiv agenţi farmaceutici şi terapii de stimulare. Cu toate acestea, terapia medicală nu joacă un rol major în gestionarea IMR în sine. Printre pacienţii care au IMR în asociere cu un infarct miocardic acut, reperfuzia poate reduce uneori remodelarea localizată a VS şi poate preveni sau trata IMR, mai ales în situaţii acute. Cu toate acestea, tratamentul chirurgical optim al IMR mult timp după infarctul miocardic este o chestiune de controversă şi există o mare variaţie în practică între chirurgii cardiovasculari. O mare parte din această controversă provine din lipsa de date bune care să abordeze această problemă. Deşi se crede că repararea valvei mitrale este preferată faţă de înlocuirea valvei mitrale, nu au existat studii randomizate în care repararea valvei mitrale să fi fost comparată cu înlocuirea cu CABG sau în care CABG în monoterapie a fost comparată cu CABG plus repararea valvei mitrale. Studiile clinice aflate in desfasurare ale Cardiothoracic Surgical Trials Network (http://www.ctsurgerynet.org/currenttrials.html) si rezultatele viitoare vor oferi dovezile necesare.

Serii observaţionale au dat rezultate contradictorii cu privire la efectul revascularizării tardive cu sau fără intervenţia chirurgicală a valvei mitrale pentru reducerea IMR. Conform unei analize în care CABG a fost efectuat la 136 de pacienţi cu IMR moderată până la severă, 40% au continuat să aibă insuficienţă mitrală moderată până la severă (grad 3+ până la 4+), 51% au avut o oarecare ameliorare până la insuficienţă mitrală uşoară (grad 2+) şi 9% au experimentat chiar o dispariţie totală a insuficienţei mitrale moderate în rândul pacienţilor cu IMR severă, la un alt grup. Chirurgia valvei mitrale la momentul CABG poate să nu îmbunătăţească nici starea simptomelor, nici supravieţuirea în comparaţie cu CABG în monoterapie.97 Clinica Cleveland a raportat cea mai mare serie de până acum în care CABG plus anuloplastia valvei mitrale (n = 290) a fost comparată cu CABG singur (n = 100) pentru pacienţii cu funcţie ischemică şi cardiomiopatie severă. în funcţie de demografie, amploarea bolii coronariene, mişcarea peretelui regional şi constatările privind ecocardiografia cantitativă. Ratele de supravieţuire la 1, 5 şi 10 ani au fost de 88%, 75% şi 47% după CABG în monoterapie şi 92%, 74% şi 39% după CABG cu anuloplastie de valvă mitrală (P = 0,6) (Figura 55-5). Cu toate acestea, pacienţii cărora li s-a efectuat CABG singuri au avut mai multe şanse de a avea insuficienţă mitrală postoperatorie de grad 3+ sau 4+ decât cei supuşi CABG cu anuloplastie de valvă mitrală (48% faţă de 12% la 1 an; P < 0,0001) (Figura 55-6). Cu toate acestea, clasa funcţională NYHA sa îmbunătăţit substanţial în ambele grupuri (P < 0,001) şi a rămas îmbunătăţită la 5 ani. Prin urmare, autorii au concluzionat că, deşi CABG cu anuloplastia valvei mitrale reduce IMR postoperator şi îmbunătăţeşte simptomele precoce în comparaţie cu CABG singur, nu îmbunătăţeşte starea funcţională pe termen lung sau supravieţuirea la pacienţii cu IMR funcţională severă. Ei au emis ipoteza că anuloplastia valvei mitrale singură, fără a aborda boala ventriculară de bază, a fost probabil insuficientă pentru a îmbunătăţi rezultatele clinice pe termen lung. Prin urmare, deşi revascularizarea cu repararea valvei mitrale probabil îmbunătăţeşte simptomele şi reduce IMR mai mult decât CABG singur la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică, nicio dată nu confirmă că rezultatele pe termen lung sunt mai bune.

Chirurgia valvei tricuspidă la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă

Regurgitarea tricuspidiană este o anomalie foarte frecventă şi adesea nu este abordată în timpul intervenţiilor chirurgicale cu insuficienţă cardiacă. Indiferent de cauză, insuficienţa tricuspidiană este asociată cu scăderea supravieţuirii.85-99 În insuficienţa cardiacă, tipul de insuficienţă tricuspidiană este aproape întotdeauna funcţională, fiind cauzată de dilatarea ventriculului drept şi a inelului tricuspidian ca urmare a presiunilor mari ale arterei pulmonare induse de insuficienţa cardiacă stângă. Aceasta duce la curgerea înapoi a sângelui în atriul drept în timpul sistolei; când regurgitarea tricuspidiană este doar uşoară sau moderată, aceasta nu are consecinţe hemodinamice majore deoarece atriul drept este foarte compliant. Cu toate acestea, atunci când regurgitarea tricuspidiană este severă, presiunea atrială dreaptă şi venoasă centrală creşte, ceea ce are ca rezultat semne şi simptome de insuficienţă cardiacă pe partea dreaptă şi, în cele din urmă, o scădere a debitului cardiac înainte.

Există o noţiune preconceputăconform căreia corectarea presiunilor mari ale arterelor pulmonare poate duce la ameliorarea insuficienţei tricuspidiene, chiar dacă este severă, dacă regurgitarea este funcţională şi nu este prezentă boala valvulară intrinsecă. Totuşi, datele de la Clinica Cleveland arată că la 845 de pacienţi cu insuficienţă tricuspidiană moderată sau severă care au suferit intervenţii chirurgicale izolate de valvă mitrală, mai mult de jumătate prezentau încă insuficienţă tricuspidiană moderată sau severă, care avea tendinţa de a creşte şi mai mult în timp; acest rezultat sugerează că pacienţii ar fi beneficiat de o intervenţie chirurgicală concomitentă a valvei tricuspide (vezi McCarthy, 100 p. 164). În plus, rezultatele studiilor observaţionale sugerează că după

**FIGURA 55-6 Insuficienţă mitrală (MR) moderată până la severă după grefa de bypass coronarian (CABG) sau CABG cu anuloplastie de valvă mitrală (MV) la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi insuficienţă mitrală ischemică. (De la Multicenter Postinfarction Study Group. Stratificarea riscului şi supravieţuirea după infarctul miocardic. N EnglJ Med 1983;309:331-336.)**

interventie chirurgicala de regurgitare tricuspidiana de succes, ventriculul drept se va remodela, cu imbunatatirea ulterioara a functiei sale la majoritatea pacientilor; cu toate acestea, 10% până la 20% dintre pacienţi au insuficienţă tricuspidiană persistentă moderată până la severă la scurt timp după intervenţie chirurgicală.101-102

Chirurgia valvei aortice la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă

Stenoza valvei aortice

Rezultatele înlocuirii valvei la pacienţii cu funcţie ventriculară normală sunt similare cu cele la pacienţii cu funcţie VS uşoară sau moderat redusă. Mai mult, FEVS redusă, care este secundară postsarcină excesivă, este adesea corectată imediat prin înlocuirea valvei.103'104 În comparaţie, pacienţii cu funcţie ventriculară sever redusă (FEVS = 25%

până la 35%) pot să nu experimenteze deseori rezolvarea completă a simptomelor după înlocuirea valvei. Cu toate acestea, supravieţuirea este încă îmbunătăţită în acest cadru, deşi intervenţia chirurgicală este asociată cu o rată ridicată a mortalităţii operatorii (9%).105

Numai dacă funcţia ventriculară este extrem de redusă (în general, <25%) apar incertitudini în selectarea pacienţilor care ar putea beneficia de intervenţie chirurgicală. Aceşti pacienţi ar putea să nu poată genera un gradient mare în valva aortică în ciuda îngustării semnificative a valvei (vezi şi capitolul 29) şi necesită teste diagnostice suplimentare. Unii pacienţi cu stenoză valvulară aortică cu gradient scăzut au stenoză valvulară aortică adevărată severă, în timp ce alţii au stenoză pseudo-aortică, în care gradientul de presiune transvalvular este scăzut datorită combinaţiei dintre stenoza valvei aortice moderate şi debitul cardiac scăzut. Stenoza adevărată se distinge de stenoza valvei pseudo-aortice prin evaluarea modificărilor ecocardiografice ale măsurătorilor hemodinamice şi structurale ca răspuns la dobutamina, care în mod normal creşte debitul cardiac. În stenoza valvei pseudo-aortice, aria valvei aortice creşte de obicei pe măsură ce funcţia ventriculară se îmbunătăţeşte, în timp ce în stenoza valvei aortice adevărate, această zonă nu creşte. În plus, pacienţii cu rezervă contractilă ca răspuns la dobutamina au un rezultat mult mai bun după intervenţie chirurgicală. Deşi pacienţii cu gradient scăzut, stenoza valvei aortice adevărate au rate mari de mortalitate perioperatorie şi postoperatorie, intervenţia chirurgicală este totuşi recomandată deoarece înlocuirea valvei este asociată cu rezultate mai bune decât terapia medicală continuă. (41% şi 15%; P < .0001).106

Unii pacienţi în stare critică cu stenoză adevărată a valvei aortice sunt prea instabili din punct de vedere hemodinamic şi prezintă un risc prea mare de mortalitate pentru a fi supuşi operaţiei. Astfel de pacienţi pot fi stabilizaţi înainte de operaţie prin intervenţie medicală judicioasă sau proceduri intervenţionale. Sa demonstrat că utilizarea nitroprusiatului în timpul monitorizării hemodinamice continue cu cateter de arteră pulmonară conduce la creşteri semnificative ale indicelui cardiac şi reduceri semnificative ale presiunii arteriale medii şi ale rezistenţei vasculare sistemice la pacienţii stabilizatori, ceea ce face ca intervenţia chirurgicală ulterioară de înlocuire a valvei aortice să fie mai sigură.

gradientul valvei şi poate îmbunătăţi, de asemenea, simptomele. Deşi promiţătoare şi fac obiectul unor investigaţii intense, aceste proceduri sunt asociate cu rate mari de morbiditate şi, în cazul valvotomiei, doar eficacitate tranzitorie.

Insuficienţă valvulară aortică

Sarcina de volum cu dilatarea VS ulterioară la pacienţii cu insuficienţă aortică cronică este similară cu sarcina de volum a insuficienţei mitrale care poate fi afectată de terapia farmacologică (vasodilatatoare precum nifedipina şi inhibitorii ECA) şi inversată prin înlocuirea valvei. Evaluarea mărimii şi funcţiei VS este importantă deoarece aceşti

parametri nu sunt întotdeauna corelaţi cu simptomele.108-109 Cu toate acestea, prognosticul pacienţilor cu insuficienţă aortică este determinat în mare măsură de starea simptomatologiei şi de dimensiunea şi funcţia VS.108-109 Un volum telesistolic al VS mai mare de 60 mL/m2, dimensiunea finală sau 50 mm2 sau 50 mm. FEVS mai mică de 50% indică de obicei o depresie gravă a funcţiei sistolice VS cu rezultate adverse dacă nu este corectată chirurgical. Corectarea chirurgicală a leziunii regurgitante produce, de obicei, cel puţin o oarecare ameliorare a simptomelor, indiferent de starea funcţională a ventriculului.110,111 În plus, deşi studiile anterioare au indicat un risc ridicat de mortalitate în rândul pacienţilor cu FEVS sever deprimată, datele actuale indică faptul că ratele de supravieţuire timpurie şi la 5 ani ar fi similare cu cele la pacienţii cu funcţie McCarthy mai bună. 167). Mai mult, multe dintre rezultatele slabe raportate cu înlocuirea valvei aortice pentru insuficienţa aortică (vezi şi capitolul 29) şi afectarea severă a VS au apărut atunci când protecţia miocardică era mai puţin sofisticată şi atunci când protezele valvulare (cum ar fi valva mecanică Starr-Edwards) au avut gradienţi mari, ceea ce a scăzut substanţial posibilitatea de recuperare a VS.

Datorită rezultatelor îmbunătăţite, chirurgia valvei aortice pentru stenoza valvei aortice sau regurgitarea aortică poate fi luată în considerare pentru mulţi pacienţi cu disfuncţie severă a VS, adesea cu rezultate excelente care îndepărtează necesitatea transplantului cardiac. Unele centre au experienţă în repararea valvei aortice, dar majoritatea încă înlocuiesc valva aortică cu o valvă mecanică sau bioprotetică. Alegerea dintre aceste valve a fost discutată în detaliu în ghidurile ACC/AHA din 2008, care recomandau să se ia în considerare vârsta pacientului, capacitatea de a tolera warfarina şi preferinţele pacientului.113 Ghidurile susţin că pacienţii cu o durată de viaţă lungă proiectată primesc în general o valvă mecanică datorită durabilităţii mult mai mari şi a supravieţuirii pacientului îmbunătăţite după intervenţia chirurgicală 15 ani. Indicaţiile tradiţionale pentru o bioproteză sunt pacienţii care nu pot sau nu vor tolera warfarina, cei a căror complianţă este incertă şi pacienţii cu vârsta de 65 de ani sau mai mult, deoarece durabilitatea valvei este mai puţin îngrijorătoare.

## CHIRURGIA DE RECONSTRUCŢIE VENTRICULARĂ STÂNGA

SVR, sau reducerea volumului, este încercarea chirurgicală activă de a restabili forma ventriculului remodelat patologic la unul care este superior din punct de vedere fiziologic. S-a recunoscut de mult timp că singura RVS poate îmbunătăţi funcţia cardiacă şi starea funcţională a pacientului.114 În situaţia insuficienţei cardiace sistolice, inima se măreşte pentru a menţine volumul stroke, dar în detrimentul mai multor dezavantaje fiziologice şi mecanice: creşterea stresului peretelui miocardic, hipoperfuzie şi ischemie subendocardică, creşterea mecanismului miocardic de nepotrivire a oxigenului şi activarea nepotrivirii de oxigen postoperator. Modificările de dimensiune şi geometrie duc la disfuncţie progresivă a VS şi agravarea insuficienţei cardiace. Uneori este posibilă îndepărtarea chirurgicală sau excluderea unor porţiuni din miocardul disfuncţional, teritoriile infarctate sau ambele pentru a returna cavitatea VS într-o cameră mai mică, cu o geometrie şi proprietăţi fiziologice mai normale. Reducerea dimensiunilor cavităţii interne pe baza legii lui Laplace

ajută la reducerea stresului peretelui final-sistolic şi telediastolic, ceea ce duce la reducerea consumului de oxigen miocardic şi ajută la îmbunătăţirea eficienţei miocardice, care s-a dovedit că ameliorează simptomele insuficienţei cardiace şi îmbunătăţeşte rezultatele.115-117. a peretelui lateral în cazul reconstrucţiei chirurgicale anterioare ale VS.115 După cum sa discutat mai devreme, studiul STICH, randomizat, prospectiv, nu a demonstrat un beneficiu atunci când RVS a fost efectuată cu CABG (vezi Figura 23-11).23 Mulţi clinicieni cred cu fermitate, totuşi, că pacienţii selectaţi corespunzător pot beneficia de RVS. Teoria şi datele care susţin utilizarea SVR sunt revizuite după cum urmează.

Patru evoluţii au afectat reconstrucţia chirurgicală actuală a VS pentru cardiomiopatia ischemică. În primul rând, anevrismele ventriculare clasice sunt mult mai puţin frecvente acum, din cauza utilizării intervenţiilor coronariene percutanate agresive, a utilizării agenţilor trombolitici şi a utilizării bazate pe dovezi a agenţilor de blocare neurohormonală după infarctul miocardic.118-123 În al doilea rând, tehnica reconstrucţiei ventriculare a evoluat de la repararea peretelui liniar până la repararea completă a peretelui liniar în excluderea completă. sept cicatrizat.124-127 În al treilea rând, conceptul de reconstrucţie pentru segmentele discinetice ale VS a fost extins pentru a include zone acinetice, cicatrice, dar neaneurismale ale VS.128-131 În al patrulea rând, crioablaţia poate fi utilizată pentru a trata focarele de tahiaritmii, iar procedurile RVS sunt de obicei combinate cu intervenţii chirurgicale CABG şi valvulare. Chirurgul trebuie să dea dovadă de grijă extremă pentru a se asigura că cavitatea VS nu este prea mică după RVS şi că valva mitrală rămâne competentă. Ocazional, pacientul trebuie să revină la bypass cardiopulmonar pentru a creşte volumul VS sau pentru a se supune reparaţiei valvei mitrale după RVS. Prin urmare, ecocardiografia transesofagiană joacă un rol foarte important în managementul chirurgical al pacienţilor supuşi RVS.

Indicatii pentru chirurgia de remodelare in cardiomiopatia ischemica

Indicaţiile clasice au inclus insuficienţa cardiacă congestivă, embolia provenită dintr-un tromb conţinut în anevrism şi aritmiile ventriculare maligne persistente, în ciuda terapiei medicale optime. Cu toate acestea, mulţi pacienţi sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de remodelare doar pentru că chirurgul este angajat şi are experienţă în această operaţie cardiacă dificilă din punct de vedere tehnic. În experienţa Clinicii Cleveland, un anevrism cu pereţi subţiri care se prăbuşeşte cu aerisirea aortei sau a atriului stâng trebuie să fie prezent, cel mai adesea în vecinătatea arterei coronare descendente anterioare stângi. Dacă cicatricea difuză este amestecată cu mușchi în toate cele trei teritorii ale arterelor coronare, adesea nu se întreprinde nicio reconstrucţie deoarece nu există o zonă discretă de rezecat. După cum sa explicat anterior, studiile de viabilitate sunt doar 80% până la 90% precise; prin urmare, zonele care se dovedesc a fi mușchi cu pereţi groşi intraoperator nu sunt rezecate, chiar dacă „cicatricea” a fost indicată în studiul de viabilitate. Toate eforturile sunt întreprinse pentru a revasculariza în mod optim zonele cu grosimea pereţilor păstrată. Cel mai adesea, reconstrucţia este efectuată pentru un anevrism diskinetic adevărat, deşi cicatricea transmurală dintr-un segment akinetic cu pereţi subţiri ar putea fi, de asemenea, rezecata. După cum sa menţionat, opiniile despre acest conflict, având în vedere rezultatele

STICH raportate, care arată lipsa de beneficii. Dor117 a propus indicaţii similare pentru chirurgia reconstructivă ventriculară la pacienţii asimptomatici care au suferit anterior infarct miocardic anteroseptal şi au avut ventriculul stâng dilatat (indice de volum final diastolic > 100 ml/m2), FEVS mai mică de 20%, dischineză regională VS sau akineză afectând mai mult de simptomele cardiace, ventriculare şi ventriculare. eşec, sau aritmii sau ischemie inductibilă la testele provocatoare. Contraindicaţiile relative sunt presiunea sistolică în artera pulmonară mai mare de 60 mm Hg, disfuncţia ventriculară dreaptă severă şi diskinezia regională sau akinezia fără dilatarea ventriculului.117

La Clinica Cleveland, intervenţia chirurgicală de remodelare nu se efectuează la pacienţii cu insuficienţă cardiacă inotropă în stadiul D deoarece aceşti pacienţi nu vor beneficia de procedură; ar trebui luate în considerare în schimb pentru transplantul cardiac sau LVAD dacă este adecvat din punct de vedere clinic (vezi capitolul 56). În plus, medicii de la Clinica Cleveland consideră că este prudent ca, înainte de intervenţia chirurgicală de remodelare, aceşti pacienţi să fie examinaţi pentru transplant cardiac sau LVAD. Regiunile de diskineză sau cicatrice care sunt fotografiate preoperator sunt regiuni akinetice compuse din insule de miocard amestecate cu cicatrice care nu are o grosime totală. Aceste zone pete nu sunt rezecate şi adesea nu se îmbunătăţesc atunci când sunt revascularizate; ca urmare, cursul postoperator este o provocare, iar suportul mecanic şi transplantul sunt adesea necesare.

Tehnici pentru chirurgia de remodelare în cardiomiopatia ischemică

Dor Procedura

Procedura Dor, numită şi „plastie de plasture circulare endoventriculare”, este indicată numai atunci când s-a format un anevrism după un infarct miocardic.132 În jurul unui anevrism cicatriciat neviabil este creată o cusătură de şnur de poşetă (Figura 55-7). Apoi anevrismul este exclus, iar defectul rezidual este acoperit de un plasture din poliester (Dacron), pericard sau un lambou de ţesut autolog. Cicatricea anevrismală rămasă este apoi închisă peste exteriorul plasturelui pentru a oferi o stabilitate suplimentară reparaţiei. Rezultatul este restabilirea geometriei „normale” a camerei VS şi îmbunătăţirea funcţiei VS. Operaţia scurtează axul lung, dar lasă neschimbată lungimea axei scurte, ceea ce produce o creştere a sfericităţii ventriculare diastolice, în timp ce forma sistolice devine mai eliptică.133 Potrivit unui raport multicentric, la 662 de pacienţi care au fost supuşi procedurii RVS, rata globală a mortalităţii spitaliceşti a fost de 7,7% cu CAB şi aG9% (4,1% şi CAB. repararea valvei mitrale).134 O ameliorare a FEVS (de la 29,7% ± 11,3% la 40,0% ± 12,3%) cu o reducere a volumului telesistolic (de la 96 ± 63 mL/m2 la 62 ± 39 mL/m2; P < .054 a fost observată rata de supravieţuire). 89,4% ± 1,3% şi 88,7% au evitat readmisia la spital pentru insuficienţă cardiacă.134 Studiul STICH nu a demonstrat o reducere a spitalizărilor pentru toate cauzele sau pentru cauze cardiace la un interval median de urmărire de 48 de luni.23

Abordarea clinicii Cleveland

La Clinica Cleveland, cei mai mulţi (89%) dintre pacienţii care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de remodelare pentru cardiomiopatie ischemică sunt supuşi şi CABG, iar aproape 50% sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de valvă mitrală concomitentă, mai ales dacă regurgitarea este de gradul 2+ sau mai mare.135 Operaţia se realizează printr-o sternotomie completă pe bypass cardiopulmonar. După ce sunt stabilite grefele coronare, valva mitrală este reparată şi se efectuează o procedură de labirint modificată dacă pacientul are antecedente de fibrilaţie atrială. Apendicele atriului stâng este închis sau rezecat pentru a preveni viitoare embolie. Cicatricea VS este deschisă la 2 cm lateral de artera descendentă anterioară stângă, orice tromb VS subiacent este îndepărtat şi suturile sunt plasate pentru a retrage pereţii subţiri ai VS şi, astfel, pentru a facilita expunerea septului, a muşchilor papilari şi a zonei de margine a miocardului infarctat şi cu aspect normal. Ulterior, anevrismul sau zona cicatrice este rezecata subendocardic, iar crioleziunile sunt aplicate de-a lungul întregii zone de frontieră la pacienţii cu antecedente de aritmii ventriculare. Cu

**FIGURA 55-7 Reconstrucţie ventriculară stângă. A, Incizia pentru reconstrucţia ventriculară stângă este de obicei la 2 cm la stânga arterei descendente anterioare stângi (LAD) şi se extinde pe 3 până la 5 cm paralel cu artera LAD. Acest lucru este efectuat în mod obişnuit în timp ce inima bate şi este goală. B, Reconstrucţia începe cu o sutură de şnur plasată în zona de frontieră a infarctului, uşor în cicatrice. C, Când se leagă a doua sutură cu şnur de poşetă, gâtul anevrismului are de obicei 1 până la 3 cm în diametru. În cazuri rare, se foloseşte un plasture din cauza depozitului de calciu puternic de pe sept care nu poate fi îndepărtat în siguranţă sau din cauza îngrijorării că cavitatea ventriculară stângă rămasă va fi foarte mică şi va contribui la disfuncţia diastolică. Două benzi de pâslă sunt poziţionate de fiecare parte a ventriculotomiei. Acestea sunt cusute la locul lor cu suturi orizontale pentru saltea. Suturile saltelei ar trebui să se extindă până la firele de sutură pentru poşetă. În acest fel, cavitatea dintre gâtul anevrismului şi peretele liber ventricular stâng este obliterată, iar şansele de sângerare sunt minimizate. D, Ventriculotomia este cusută superficial în două straturi ca o garanţie hemostatică finală. (Din McGee, EC, Gillinov, AM, McCarthy, PM (2006) Reverse ventricular remodeling: mechanical options. Curr Opin Cardiol 21:215-220.)**

inima care bate, o primă sutură cu şnur de poşetă este plasată în zona de frontieră şi fiecare muşcătură este plasată adânc în ţesutul cicatrizat. Această sutură este apoi strânsă pentru a crea un „gât". Spre deosebire de procedura DOR, un plasture nu este cusut în mod obişnuit peste această deschidere, deoarece zona diskinetică sau akinetică va fi pur şi simplu înlocuită cu o altă zonă akinetică; un plasture este folosit numai atunci când cavitatea VS ar fi prea mică. Prin urmare, se introduce un balon intraventricular umplut la un volum cunoscut de 60 ml/m2 pentru a se asigura că dimensiunea camerei reziduale este adecvată. Astfel, la 95% dintre pacienţi, această deschidere este închisă pur şi simplu printr-o a doua

sutură cu șnur de poșetă la câțiva milimetri deasupra primei suturi. „Gâtul” rezultat are o lungime mai mică de 1 cm, dar este adesea complet șters odată ce suturile sunt strânse. În cele din urmă, două benzi de pâslă sunt apoi plasate pe suprafața epicardică și se aplică suturi orizontale de saltea care trec prin peretele liber al ventriculului stâng pentru a aproxima zona de frontieră dintre miocardul normal și cel infarct. The

cavitatea ventriculară de sub suturile cu șnur de pungă este aproape complet înconjurată de miocard normal. Această tehnică poate fi vizualizată la http://cvbook.nmh.org (Figura 12). În cazul unui complex QRS larg, derivațiile epicardice VS sunt adesea plasate pentru stimularea biventriculară ulterioară, dacă este indicat clinic.

O cohortă de 220 de pacienți consecutivi de la Clinica Cleveland au suferit SVR între iulie 1997 și iulie 2003; indicația de intervenție chirurgicală a fost insuficiența cardiacă, iar 66% dintre pacienți prezentau simptome de clasa funcțională NYHA III sau IV.135 Media FEVS preoperatorie a fost de 22%, iar diametrul telediastolic mediu al VS a fost de 6,4 cm. Vârsta medie a fost de 61,4 ± 9,0 ani, iar 80% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea (86%) dintre pacienți au fost supuși CABG concomitent, iar 49% au suferit o intervenție chirurgicală de valvă mitrală. Rata mortalității la 30 de zile a fost de 1%, iar ratele de supraviețuire au fost de 92% la 1 an, 90% la 3 ani și 80% la 5 ani. Dintre supraviețuitorii pentru care au fost disponibile date despre clasa funcțională NYHA, 85% au prezentat simptome de clasa funcțională NYHA I sau II. Mortalitatea a fost prezisă prin FEVS preoperatorie redusă (<20%), indicele de masă corporală de 24 kg/m2 sau mai mic, durata QRS de 130 msec sau mai mult și o cerință postoperatorie pentru terapia de substituție renală. FEVS medie sa îmbunătățit la 24,7% ± 8,86% (P < 0,01), iar volumele VS au fost, de asemenea, semnificativ reduse. Anchetatorii au concluzionat că la pacienții selecționați cu insuficiență cardiacă, RVS, împreună cu revascularizarea și chirurgia valvulară, oferă rate excelente de supraviețuire, îmbunătățește simptomele și îmbunătățește FEVS și dimensiunile VS.135

Studiul STICH menționat mai sus este primul studiu clinic prospectiv, randomizat, în care sunt comparate numai terapia medicală, terapia medicală cu CABG și terapia medicală cu CABG și intervenția chirurgicală de remodelare; se speră ca rezultatele să clarifice ce procedură trebuie efectuată la care pacienți cu cardiomiopatie ischemică. Rezultatele inițiale de la STICH, publicate în 2009 cu date de la o cohortă de 1000 de pacienți, nu au arătat beneficii atunci când RVS a fost adăugată la CABG față de CABG singur; cu toate acestea, rezultatele întregii cohorte trebuie să fie disponibile înainte de a putea fi evaluat rolul terapiei medicale față de terapiile combinate medicale și chirurgicale. Chirurgii cardiaci individuali și centrele cardiotoracice care au experiență vastă și rezultate bune cu RVS vor continua probabil să aplice această procedură la pacienții cu segmente diskinetice care îndeplinesc criteriile lor de selecție dovedite.

Indicații pentru chirurgia de remodelare în cardiomiopatia dilatată

Pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică şi dilatare ventriculară extremă cu insuficienţă cardiacă avansată sunt îndrumaţi pentru transplant cardiac. Randas Batista, un chirurg cardiac brazilian, a popularizat o tehnică radicală de ventriculectomie stângă parţială pentru a restabili ventriculul dilatat la o dimensiune şi o formă aproape normale.136-137 Procedura lui Batista a implicat îndepărtarea unei secţiuni a peretelui liber VS, între ambii muşchi papilari, extinzându-se de la apex până la inelul mitral. Marginile libere rămase au fost reaproximate şi cusute împreună. Valva mitrală şi aparatul subvalvular au fost conservate, reparate sau înlocuite, în funcţie de cantitatea de ţesut îndepărtată. Mai multe centre globale, inclusiv unele din Statele Unite, şi-au publicat experienţa cu procedura lui Batista. Toţi supravieţuitorii au demonstrat o creştere iniţială a FEVS, reducerea dimensiunii inimii şi îmbunătăţirea statusului funcţional clinic până la 6 luni.137-140 Cu toate acestea, în ciuda succesului clinic iniţial aparent, la 1 şi 3 ani după intervenţie chirurgicală, rata de supravieţuire a fost limitată la 80% şi 60%, iar lipsa de insuficienţă cardiacă simptomatică a fost de doar 49%, respectiv 49%, respectiv 49%, respectiv 49% din pacienţi. nu a avut niciun beneficiu, iar până la o altă treime au fost în stare şi mai proastă după intervenţie chirurgicală, ceea ce a împiedicat în cele din urmă utilizarea pe scară largă a intervenţiei chirurgicale de remodelare în cardiomiopatia dilatată.141,142 În plus, procedura a fost asociată cu o incidenţă mare a aritmiilor letale tardive. Ghidurile de practică din 2009 ale ACC/AHA şi ghidurile de practică din 2006 ale Societăţii de insuficienţă cardiacă din America au remarcat că ventriculectomia stângă parţială nu este recomandată pentru cardiomiopatia nonischemică.94,95

O altă terapie chirurgicală istorică pentru cardiomiopatia dilatată, denumită „cardimioplastie dinamică", în care mușchiul dorsal mare este înfăşurat în jurul inimii şi stimulat în timpul sistolei ventriculare, a atras iniţial un mare interes. Ameliorarea simptomatică a apărut după cardiomioplastie, deşi mecanismul beneficiului nu a fost clar. A fost început un studiu clinic randomizat amplu de cardiomioplastie. Cu toate acestea, numai pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa III NYHA au fost consideraţi potriviţi pentru recrutare, deoarece rata mortalităţii chirurgicale a fost considerată prea mare pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă mai avansată (30% pentru clasa IV). Studiul a fost încheiat prematur din cauza randomizării întârziate şi a îmbunătăţirii clinice generale marginale. În plus, s-a părut că pacienţii care puteau supravieţui operaţiei nu aveau nevoie de ea, iar cei care aveau nevoie de ea nu puteau supravieţui acesteia.144,145 Din aceste motive, cardiomioplastia nu este o strategie chirurgicală viabilă pentru managementul insuficienţei cardiace.

Terapii cu dispozitive pentru cardiomiopatie dilatată

Experienţa cardiomioplastiei a condus la alte abordări noi ale insuficienţei cardiace, în măsura în care observaţiile postoperatorii au sugerat că unii pacienţi au beneficiat de efectul de „încingere" diastolic al învelişului muscular şi că dilatarea progresivă a VS ar putea fi încetinită.146 Au fost dezvoltate mai multe dispozitive pentru a preveni dilatarea în continuare a VS.

Dispozitiv Acorn

Dispozitivul Acorn CorCap este o jachetă din plasă din poliester, plasată în jurul ventriculilor inimii. Nu interferează cu funcţia diastolică, dar acţionează ca un dispozitiv extern de constrângere, prevenind astfel dilatarea ulterioară a inimii (Figura 55-8). Studiile pe animale şi serii mici de cazuri umane au demonstrat

**FIGURA 55-8 Dispozitiv de suport cardiac CorCap.**

efecte pozitive asupra remodelării inverse şi ameliorării simptomelor. Prin urmare, într-un studiu clinic multicentric randomizat, CorCap a fost comparat cu terapia medicală, iar CorCap cu repararea valvei mitrale a fost comparat numai cu repararea valvei mitrale.146 Rezultatele au fost favorabile pentru CorCap: 38% dintre pacienţii care au primit dispozitivul au demonstrat o îmbunătăţire a stării insuficienţei cardiace, în comparaţie cu 27% dintre cei care nu au primit reparaţia CorCap.147. şi masă şi cu creşteri ale FEVS şi indicelui de sfericitate, toate în concordanţă cu remodelarea inversă.92 Recurenţa insuficienţei mitrale semnificative clinic a fost mai puţin frecventă. Calitatea vieţii, performanţa la exerciţii fizice şi clasa funcţională NYHA au fost toate îmbunătăţite. Adăugarea dispozitivului de suport cardiac CorCap a condus la scăderi mai mari ale volumelor, o formă mai eliptică şi o tendinţă de reducere a procedurilor cardiace majore şi îmbunătăţirea calităţii vieţii decât repararea valvei mitrale singură. În plus, efectele benefice asupra remodelării VS au fost susţinute pe termen lung, după 3 ani de urmărire.148

Aceste constatări indică faptul că ar putea exista un beneficiu suplimentar cu dispozitivul de sprijin cardiac CorCap faţă de chirurgia valvei mitrale numai la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică. Datorită îmbunătăţirii structurii şi funcţiei VS, împreună cu o rată scăzută a mortalităţii operative (<2%), dispozitivul este utilizat în Europa; nu a obţinut încă aprobarea în Statele Unite. Acorn CorCap este supus unei evaluări nerandomizate în Statele Unite ale Americii la pacienţi selectaţi cu FEVS redusă, care sunt supuşi reparaţiei valvei mitrale.

Myocor Myosplint

Dispozitivul Myocor Myosplint (Figura 55-9) are, de asemenea, scopul de a inhiba remodelarea VS. Dispozitivul constă dintr-o atelă transventriculară cu tampoane epicardice care sunt ajustate pentru a scădea raza VS, ceea ce face ca ventriculul stâng să devină mai mic şi mai eficient energetic, cu scăderea tensiunii peretelui (după legea lui Laplace). Atelele transventriculare sunt plasate pe inima care bate fără bypass cardiopulmonar, de obicei din ventriculul lateral stâng prin septul interventricular posterior. După ce atelele sunt strânse, forma finală a ventriculului este bilobulară. Serii de cazuri la animale şi la oameni mici au arătat, de asemenea, efecte pozitive asupra remodelării şi simptomelor.149 Myocor a dezvoltat, de asemenea, un nou produs, Coapsys, care este conceput pentru a realiza repararea valvei mitrale fără pompă, împreună cu o anumită reducere a volumului ventricular. Dispozitivul include o singură atela transventriculară şi tampoane pe suprafaţa

exterioară a ventriculului stâng. Sub monitorizare ecocardiografică continuă, tampoanele sunt strânse până când regurgitarea mitrală este redusă şi în cele din urmă eliminată. Un tampon de pe ventriculul stâng este poziţionat la nivelul aparatului valvei mitrale şi trage inelul posterior spre foiţa anterioară în timpul strângerii. Celălalt tampon de pe peretele liber VS modifică forma ventriculară în timpul strângerii. La oamenii cărora li s-a plasat Myosplint (imediat înainte de transplantul de inimă), o reducere acută a volumelor diastolice şi telesistolice ale VS a fost similară cu cea observată în experimentele pe animale.

CONCLUZII

Tratamentele chirurgicale pentru insuficienţa cardiacă sunt încă relativ rare, având în vedere populaţia mare expusă riscului. Tehnicile moderne produc rate scăzute de morbiditate şi mortalitate perioperatorie şi au condus la îmbunătăţirea funcţiei ventriculare pe termen lung şi a rezultatelor. Mulţi pacienţi trimişi pentru transplant pot fi trataţi acum cu alte opţiuni chirurgicale care pot întârzia sau chiar exclude necesitatea transplantului cardiac.152 Pentru pacienţii care au disfuncţie severă a VS, dar o cantitate considerabilă de ţesut miocardic viabil, chirurgia bypass coronarian ar trebui să fie prima opţiune. Repararea valvei mitrale pentru disfuncţia severă a VS pare a fi eficientă pentru ameliorarea simptomatică şi ar putea îmbunătăţi supravieţuirea, mai ales dacă este combinată cu terapii care abordează direct remodelarea VS. Reconstrucţia ventriculară directă pentru cardiomiopatia ischemică cu rezecţia zonelor delimitate de cicatrizare diskinetică duce la rate moderate de mortalitate perioperatorie şi poate duce la rezultate îmbunătăţite. Pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică ar putea beneficia de strategii alternative ale dispozitivelor care vizează oprirea sau inversarea procesului de remodelare dăunător. Se aşteaptă ca mai multe studii clinice prospective în desfăşurare să ofere mai multe dovezi pentru a defini în continuare rolul intervenţiei chirurgicale atât în cardiomiopatia dilatată, cât şi în cea ischemică.

REFERINȚE

Felker, GM, Shaw, LK şi O'Connor, CM (2002). O definiţie standardizată a cardiomiopatiei ischemice pentru utilizare în cercetarea clinică. J Am Coll Cardiol, 39, 210-218.

Sutton, GC (1990). Aspecte epidemiologice ale insuficienţei cardiace. Am Heart J, 120, 1538-1540.

He, J., Ogden, LG, Bazzano, LA, et al. (2001). Factori de risc pentru insuficienţa cardiacă congestivă la bărbaţi şi femei din SUA: studiu epidemiologic de urmărire NHANES I. Arch Intern Med, 161, 996-1002.

Kannel, W., Sorlie, P., & McNamara, P. (1979). Prognosticul după infarctul miocardic iniţial. Studiul Framingham. Am J Cardiol, 44, 53-59.

Suleiman, M., Khatib, R., Agmon, Y., et al. (2006). Inflamaţia precoce şi riscul dezvoltării pe termen lung a insuficienţei cardiace şi a mortalităţii la supravieţuitorii infarctului miocardic acut rolul predictiv al proteinei C-reactive. J Am Coll Cardiol, 47, 962-968.

Hellermann, JP, Jacobsen, SJ, Redfield, MM şi colab. (2005). Insuficienţă cardiacă după infarctul miocardic: prezentare clinică şi supravieţuire. Eur J Heart Fail, 7, 119-125.

Bursi, F., Enriquez-Sarano, M., Nkomo, VT, et al. (2005). Insuficienţa cardiacă şi moartea după infarct miocardic în comunitate: rolul emergent al insuficienţei mitrale. Tiraj, 111, 295-301.

Kannel, WB, & Cupples, A. (1988). Epidemiologia şi profilul de risc al insuficienţei cardiace. Cardiovasc Drugs Ther, 2, 387-395.

Poole-Wilson, PA (1993). Relaţia dintre mecanismele fiziopatologice şi rezultatul insuficienţei cardiace. J Am Coll Cardiol, 22 (Suppl. A), A22-A29.

Weisman, HF, Bush, DE şi Mannisi, JA (1988). Mecanisme celulare ale expansiunii infarctului miocardic. Tiraj, 78, 186-201.

Gerdes, AM şi Capasso, JM (1995). Remodelarea structurală şi disfuncţia mecanică a miocitelor cardiace în insuficienţa cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 27, 849-856.

Fragasso, G., Chierchia, S., Lucignani, G., et al. (1993). Dependenţa de timp a viabilităţii tisulare reziduale după infarctul miocardic, evaluată prin [18F]fluorodeoxiglucoză şi tomografie cu emisie de pozitroni. Am J Cardiol, 72, G131-G139.

Heyndrickx, GR, Baig, H., Nellens, P., et al. (1978). Scăderea fluxului sanguin regional şi îngroşarea peretelui după ocluzii coronariene scurte. Am J Physiol, 234, H653-H659.

Braunwald, E., & Kloner, RA (1982). Miocardul stupefiat: disfuncţie ventriculară postischemică prelungită. Circulation, 66, 1146-1149.

Marban, E. (1991). Asomare miocardică şi hibernare. Fiziologia din spatele colocvialismelor. Circulation, 83, 681-688.

Bristow, JD, Arai, AK, Anselone, CG, et al. (1991). Răspunsul la ischemia miocardică ca proces reglat. Circulation, 84, 2580-2587.

Knight, C. şi Fox, K. (1995). Cercul vicios al disfuncţiei ventriculare stângi ischemice. Am J Cardiol, 75(13), E10-E15.

Tillisch, J., Brunken, R., Marshal, R., şi colab. (1986). Reversibilitatea anomaliilor de mişcare a peretelui cardiac prezisă de tomografia cu pozitroni. N Engl J Med, 314, 884-888.

Selvanayagam, JB, Jerosch-Herold, M., Porto, I., et al. (2005). Fluxul sanguin miocardic în repaus este afectat în miocardul hibernat: un studiu de rezonanţă magnetică al evaluării cantitative a perfuziei. Circulation, 112, 3289-3296.

Grupul de studiu multicentric postinfarct. (1983). Stratificarea riscului şi supravieţuirea după infarctul miocardic. N Engl J Med, 309, 331-336.

Emond, M., Mock, MB, Davis, KB, et al. (1994). Supravieţuirea pe termen lung a pacienţilor trataţi medical în Registrul Studiului de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS). Circulation, 90, 2645-2657.

Felker, GM, Thompson, RE, Hare, JM şi colab. (2000). Cauzele care stau la baza şi supravieţuirea pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie iniţial inexplicabilă. N Engl J Med, 342, 1077-1084.

Jones, RH, Velazquez, EJ, Michler, RE, et al. (2009). Chirurgie de bypass coronarian cu sau fără reconstrucţie ventriculară chirurgicală. N Engl J Med, 360, 1705-1717.

Murphy, ML, Hultgren, HN, Detre, K., şi colab. (1977). Tratamentul anginei cronice stabile: un raport preliminar al studiului randomizat al Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med, 297, 621-627.

Varnauskas, E. (1988). Urmărirea de doisprezece ani a supravieţuirii în studiul randomizat de chirurgie coronariană europeană. N Engl J Med, 319, 332-337.

Alderman, EL, Fisher, LD, Litwin, P., şi colab. (1983). Rezultatele intervenţiei chirurgicale pe artere coronare la pacienţii cu funcţie ventriculară stângă precară (CASS). Circulation, 68, 785-795.

Primo, G., LeClerc, JL, Goldstein, JP, şi colab. (1988). Transplantul cardiac pentru tratamentul cardiomiopatiei ischemice în stadiu terminal. Adv Cardiol, 36, 293-297.

Vega, JD, et al. Am J Transplant 2009.

Elefteriades, JA, & Kron, IL (1995). CABG în disfuncţia ventriculară stângă avansată. Cardiol Clin, 13, 35-42.

Wechsler, AS şi Junod, FL (1989). Bypass coronarian la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circulaţie, 79, I-92-I-96.

Allman, KC, Shaw, LJ, Hachamovitch, R., et al. (2002). Testarea viabilităţii miocardice şi impactul revascularizării asupra prognosticului la pacienţii cu boală coronariană şi disfuncţie ventriculară stângă: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol, 39, 1151-1158.

Ragosta, M., Beller, GA, Watson, DD, et al. (1993). Imagistica cu redistribuire planară cantitativă 201Tl în detectarea viabilităţii miocardice şi predicţia îmbunătăţirii funcţiei ventriculare stângi după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian la pacienţii cu funcţia ventriculară stângă deprimată sever. Circulaţie, 87, 1630-1641.

Pagley, PR, Beller, GA, Watson, DD şi colab. (1997). Rezultat îmbunătăţit după operaţia de bypass coronarian la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi viabilitate miocardică reziduală. Tiraj, 96, 793-800.

Wellnhofer, E., Olariu, A., Klein, C., et al. (2004). Testul de rezonanţă magnetică în doză mică de dobutamina este superior cuantificării SCAR pentru predicţia recuperării funcţionale. Circulation, 109, 2172-2174.

Samady, H., Elefteriades, JA, Abbott, BG, et al. (1999). Eşecul îmbunătăţirii funcţiei ventriculare stângi după revascularizarea coronariană pentru cardiomiopatie ischemică nu este asociată cu un rezultat mai rău. Circulation, 100, 1298-1304.

Chareonthaitawee, P., Gersh, BJ, Araoz, PA, şi colab. (2005). Revascularizarea în disfuncţia ventriculară stângă severă: rolul testării viabilităţii. J Am Coll Cardiol, 46, 567-574.

Williams, M., Odabashian, J., Lytle, B., şi colab. (1995). Predicţia miocardului viabil în disfuncţia ventriculară stângă severă. Studiul ulterioar al ecocardiografiei cu dobutamina şi al tomografiei cu emisie de pozitroni. Circulaţie, 92, I-266.

Main, ML, Grayburn, PA, Landau, C., et al. (1997). Relaţia dintre rezerva contractilă în timpul ecocardiografiei cu doze mici de dobutamina şi extinderea angiografică şi severitatea bolii coronariene în prezenţa disfuncţiei ventriculare stângi. Am J Cardiol, 79, 1309-1313.

Nagueh, SF, Mikati, I., Weilbaecher, D., et al. (1999). Relaţia dintre rezerva contractilă a miocardului hibernant şi structura miocardică la om. Tiraj, 100, 490-496.

Liu, P., Kiess, MC, Okada, RD, et al. (1985). Defectul persistent la imagistica cu taliu de efort şi soarta acestuia după revascularizarea miocardică: reprezintă cicatrice sau ischemie? Am Heart J, 110, 996-1001.

Gibson, RS, Watson, DD, Taylor, GJ şi colab. (1983). Evaluarea prospectivă a perfuziei miocardice regionale înainte şi după operaţia de revascularizare coronariană prin scintigrafie cantitativă cu taliu-201. J Am Coll Cardiol, 1, 804-815.

Baumgartner, H., Porenta, G., Lau, Y. -K., et al. (1998). Evaluarea viabilităţii miocardice prin ecocardiografie cu dobutamină, tomografie cu emisie de pozitroni şi SPECT cu taliu-201: corelaţie cu histopatologia în inimile explantate. J Am Coll Cardiol, 32, 1701-1708.

Grayburn, PA (1995). Cât de bună este ecocardiografia la evaluarea viabilităţii miocardice? Am J Cardiol, 76, 1183-1184.

Schelbert, HR (1994). Imagistica metabolică pentru a evalua viabilitatea miocardică. J Nucl Med, 35, S8-S14.

Lucignani, G., Paolini, G., Landoni, C., et al. (1992). Identificarea preoperatorie a miocardului hibernant prin utilizarea combinată a tomografiei cu emisie de foton unic de tehneţiu-99m hexakis 2-metoxiizo-butilisonitril şi tomografie cu emisie de pozitroni cu fluor-18-2-deoxi-d-glucoză la pacienţii cu boală coronariană. Eur J Nucl Med, 19, 874-881.

Marwick, TH, MacIntyre, WJ, Lafont, A., şi colab. (1992). Răspunsurile metabolice ale miocardului în hibernare şi infarct la revascularizare. Un studiu de urmărire al perfuziei regionale, funcţiei şi metabolismului. Circulation, 85, 1347-1353.

Tamaki, N., Kawamoto, M., Tadamura, E., et al. (1995). Predicţia ischemiei reversibile după revascularizare. Perfuzie şi studii metabolice cu tomografie cu emisie de pozitroni. Circulation, 91, 1697-1705.

Kim, RJ, Wu, E., Rafael, A., şi colab. (2000). Utilizarea imagisticii prin rezonanţă magnetică îmbunătăţită cu contrast pentru a identifica disfuncţia miocardică reversibilă. N Engl J Med, 343, 1445-1453.

Selvanayagam, JB, Kardos, A., Francis, JM, et al. (2004). Valoarea imagistică prin rezonanţă magnetică cardiovasculară cu îmbunătăţire întârziată în prezicerea viabilităţii miocardice după revascularizarea chirurgicală. Circulaţie, 110, 1535-1541.

Baer, FM, Theissen, P., Schneider, CA şi colab. (1998). Imagistica prin rezonanţă magnetică cu dobutamina prezice recuperarea contractilă a miocardului cu disfuncţie cronică după revascularizarea cu succes. J Am Coll Cardiol, 31, 1040-1048.

Gunning, MG, Anagnostopulos, C., Knight, CJ şi colab. (1998). Comparaţie între imagistica prin rezonanţă magnetică 201Tl, 99Tc-tetrofosmină şi dobutamina pentru identificarea miocardului hibernant. Tiraj, 98, 1869-1874.

Beller, GA (2000). Evaluarea neinvazivă a viabilităţii miocardice. N Engl J Med, 343, 1488-1490.

Edwards, FH, Clark, RE şi Schwartz, M. (1994). Bypass coronarian: experienţa bazei de date naţionale a Societăţii Chirurgilor Toracici. Ann Thorac Surg, 57, 12-19.

Hattler, BG, Madia, C., Johnson, C., et al. (1994). Stratificarea riscului folosind programul Society of Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg, 58, 1348-1352.

Societatea Chirurgilor Toracici (site web): http://www.sts.org. Accesat 24 martie 2010.

Roques, F., Nashef, SA, Michel, P., et al. (1999). Factori de risc şi rezultat în chirurgia cardiacă europeană: analiza bazei de date multinaţionale EuroSCORE cu 19030 de pacienţi. Eur J Cardiothorac Surg, 15, 816-823.

Nashef, SA, Roques, F., Hammill, BG, et al. (2002). Validarea Sistemului European de Evaluare a Riscului Operator Cardiac (EuroSCORE) în chirurgia cardiacă nord-americană. Eur J Cardiothorac Surg, 22, 101-105.

Kolh, P. (2006). Importanţa modelelor de stratificare a riscului în chirurgia cardiacă. Eur Heart J, 27, 768-769.

Fortescue, EB, Kahn, K. şi Bates, DW (2001). Dezvoltarea şi validarea unei reguli de predicţie clinică pentru rezultatele adverse majore în grefarea bypass coronarian. Am J Cardiol, 88, 1251-1258.

Yau, TM, Fedak, PW, Weisel, RD, şi colab. (1999). Predictori ai riscului operator pentru operaţiile de bypass coronarian la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă. J Thorac Cardiovasc Surg, 118, 1006-1013.

Estafanous, FG, Loop, FD, Higgins, TL şi colab. (1998). Risc crescut şi morbiditate scăzută a grefei de artere coronare între 1986 şi 1994. Ann Thorac Surg, 65, 383-389.

O'Connor, GT, Plume, SK şi Olmstead, EM (1992). Predicţia multivariată a mortalităţii în spital asociată cu chirurgia de bypass a arterei coronare: Grupul de studiu al bolilor cardiovasculare din nordul New England. Circulation, 85, 2111-2118.

Fisher, LD, Kennedy, JW, Davis, KB şi colab. (1982). Asocierea sexului, mărimii fizice şi mortalităţii chirurgicale după bypass-ul coronarian în Studiul de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS). J Thorac Cardiovasc Surg, 84, 334-341.

DiCarli, MF, Asgarzadie, F., Schelbert, HR, et al. (1995). Relaţia cantitativă între viabilitatea miocardică şi îmbunătăţirea simptomelor insuficienţei cardiace după revascularizare la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. Circulation, 92, 3436-3444.

Yamaguchi, A., Ino, T., Adachi, H., et al. (1998). Volumul ventricularului stâng prezice evoluţia postoperatorie la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. Ann Thorac Surg, 65(2), 434-438.

Eitzman, D., Al-Aouar, Z., vom Dahl, J., et al. (1992). Rezultatul clinic al pacienţilor cu boală coronariană avansată după studii de viabilitate cu tomografie cu emisie de pozitroni. J Am Coll Cardiol, 20, 559-565.

Marwick, T., Nemec, J., Lafont, A., şi colab. (1992). Predicţia prin tomografie cu emisie de pozitroni cu fluoro-18 deoxiglucoză după exerciţiu a îmbunătăţirii capacităţii de efort după revascularizare. Am J Cardiol, 69, 854-859.

Bax, JJ, van der Wall, EE şi Harbinson, M. (2004). Tehnici cu radionuclizi pentru evaluarea viabilităţii miocardice şi a hibernării. Heart, 90 (Supliment. 5), v26-v33.

Carluccio, E., Biagioli, P., Alunni, G., et al. (2006). Pacienţii cu miocard în hibernare prezintă volume şi formă modificate ale ventriculului stâng, care revin după revascularizare: dovezi că disinergia ar putea induce direct remodelarea cardiacă. J Am Coll Cardiol, 47, 969-977.

Rahimtoola, SH, La Canna, G. şi Ferrari, R. (2006). Hibernarea miocardului: o altă piesă a puzzle-ului cade la loc. J Am Coll Cardiol, 47, 978-983.

Schinkel, AF, Poldermans, D., Rizzello, V., et al. (2004). De ce pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi o cantitate substanţială de miocard viabil nu îşi revin întotdeauna în funcţie după revascularizare? J Thorac Cardiovasc Surg, 127, 385-390.

Cleland, JG, Pennell, DJ, Ray, SG şi colab. (2003). Viabilitatea miocardică ca factor determinant al răspunsului fracţiei de ejecţie la carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (trial CHRISTMAS): studiu controlat randomizat. Lancet, 362, 14-22.

Veenhuyzen, GD, Singh, SN, McAreavey, D., şi colab. (2001). Operaţie anterioară de bypass coronarian şi risc de deces în rândul pacienţilor cu disfuncţie ischemică ventriculară stângă. Circulaţie, 104, 1489-1493.

Bounou, EP, Mark, DB, Pollock, BG şi colab. (1988). Beneficiile de supravieţuire chirurgicală pentru pacienţii cu boală coronariană cu disfuncţie ventriculară stângă. Circulaţie, 78, I-151-I-157.

Underwood, SR, Bax, JJ, vom Dahl, J., şi colab. (2004). Tehnici imagistice pentru evaluarea hibernarii miocardice. Raport al unui grup de studiu al Societăţii Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 25, 815-836.

Desideri, A., Cortigiani, L., Christen, AI, et al. (2005). Amploarea nepotrivirii tomografiei cu emisie de pozitroni de perfuzie-F18-fluorodeoxiglucoză determină mortalitatea la pacienţii trataţi medical cu disfuncţie ischemică cronică a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 46, 1264-1268.

Tarakji, KG, Brunken, R., McCarthy, PM şi colab. (2006). Testarea viabilităţii miocardice şi efectul intervenţiei precoce la pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng avansat. Tiraj, 113, 230-237.

Koelling, TM, Aaronson, KD, Cody, RJ, et al. (2002). Semnificaţia prognostică a insuficienţei mitrale şi a insuficienţei tricuspidiene la pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. Am Heart J, 144, 524-529.

Mullens, W., Abrahams, Z., Skouri, HN, et al. (2008). Evaluarea prognostică a pacienţilor ambulatori cu insuficienţă cardiacă avansată. Am J Cardiol, 101, 1297-1302.

Braunwald, E. (1980). Boala cardiacă valvulară. În E. Braunwald (Ed.). Boli de inima. Un manual de medicină cardiovasculară (pp 1095-1165). Philadelphia: WB Saunders.

Jimenez, JH, Soerensen, DD, He, Z., şi colab. (2003). Efectele unui inel în formă de şa asupra funcţiei valvei mitrale şi distribuţiei forţei cordale: un studiu in vitro. Ann Biomed Eng, 31, 1171-1178.

Karagiannis, SE, Karatasakis, GT, G. Koutsogiannis, N., et al. (2003). Distanţa crescută între punctul de coaptare a valvei mitrale şi planul inelar mitral: semnificaţie şi corelaţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Heart, 89, 1174-1178.

Nielsen, SL, Nygaard, H., Mandrup, L., et al. (2002). Mecanismul coaptării incomplete ale foliei mitrale şi interacţiunea reţinerii cordalelor şi modificări ale geometriei coaptării foliei mitrale. Perspectivă din validarea in vitro a premisei echilibrului de forţă. J Biomech Eng, 124, 596-608.

He, S., Fontaine, AA, Schwammenthal, E., et al. (1997). Mecanism integrat pentru insuficienţa mitrală funcţională: restricţia prospectului versus forţa de acoperire: studii in vitro. Tiraj, 96, 1826-1834.

Trichon, BH şi O'Connor, CM (2002). Insuficienţa mitrală şi tricuspidiană secundară care însoţeşte disfuncţia sistolică a ventriculului stâng: este importantă şi cum se tratează? Am Heart J, 144, 373-377.

Mehra, MR, Uber, PA şi Francis, GS (2003). Terapia insuficienţei cardiace la răscruce: există limite ale modelului neurohormonal?. J Am Coll Cardiol, 41, 1606-1610.

Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E., şi colab. (2005). Investigatorii studiului de resincronizare cardiacă pentru insuficienţa cardiacă (CARE-HF). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă. NEngl J Med, 352, 1539-1549.

Vanderheyden, M., Mullens, W., Delrue, L., şi colab. (2008). Expresia genei miocardice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cu terapie de resincronizare cardiacă: respondenţi versus non-respondenţi. J Am Coll Cardiol, 51, 129-136.

Bolling, SF, Deeb, GM, Brunsting, LA, şi colab. (1995). Rezultatul precoce al reconstrucţiei valvei mitrale la pacienţii cu cardiomiopatie în stadiu terminal. J Thorac Cardiovasc Surg, 109, 676-682.

Romano, MA şi Bolling, SF (2004). Actualizare privind repararea mitrală în cardiomiopatia dilatativă. J Card Surg, 19, 396-400.

Bishay, ES, McCarthy, PM, Cosgrove, DM şi colab. (2000). Chirurgia valvei mitrale la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă. Eur J Cardiothorac Surg, 17, 213-221.

Acker, MA, Bolling, S., Shemin, R., şi colab. (2006). Chirurgia valvei mitrale în insuficienţa cardiacă: perspective din studiul clinic Acorn. J Thorac Cardiovasc Surg, 132, 568-577.

Wu, AH, Aaronson, KD, Bolling, SF şi colab. (2005). Impactul anuloplastiei valvei mitrale asupra riscului de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă mitrală şi disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 45, 381-387.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). Actualizare focalizată din 2009 încorporată în Ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace la adulţi: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internaţională pentru Transplant de Inimă şi Plămân. Circulaţie, 119(14), e391-e479.

Societatea de insuficienţă cardiacă din America. (2006). Ghidul de practică cuprinzător al insuficienţei cardiace HFSA 2006. J Card Fail, 12, e1-e2.

Aklog, L., Filsoufi, F., Flores, KQ, et al. (2001). Grefa de bypass coronarian corectează singură insuficienţa mitrală ischemică moderată? Circulation, 104, 68-29.

Diodato, MD, Moon, MR, Pasque, MK şi colab. (2004). Repararea insuficienţei mitrale ischemice nu creşte mortalitatea şi nu îmbunătăţeşte supravieţuirea pe termen lung la pacienţii supuşi revascularizării arterei coronare: o analiză a propensităţii. Ann Thorac Surg, 78, 794-799.

Mihaljevic, T., Lam, BK, Rajeswaran, J., et al. (2007). Impactul anuloplastiei valvei mitrale combinată cu revascularizarea la pacienţii cu insuficienţă mitrală ischemică funcţională. J Am Coll Cardiol, 49, 2191-2201.

Nath, J., Foster, E. şi Heidenreich, PA (2004). Impactul regurgitaţiei tricuspidiene asupra supravieţuirii pe termen lung. J Am Coll Cardiol, 43, 405-409.

McCarthy, PM, Young, JB (eds.). (2007). Chirurgie valvulară pentru disfuncţia ventriculară stângă. În Insuficienţa cardiacă, o abordare combinată medicală şi chirurgicală Malden, MA: Blackwell Futura, p. 164.

McCarthy, M., Bhudia, SK, Rajeswaran, J., et al. (2004). Repararea valvei tricuspide: durabilitate şi factori de risc pentru defecţiune. J Thorac Cardiovasc Surg, 127, 674-685.

Fukuda, S., Song, JM, Gillinov, AM şi colab. (2005). Legarea valvei tricuspidiene prezice regurgitarea tricuspidiană reziduală după anuloplastia tricuspidiană. Circulation, 111, 975-979.

Lund, O., Flot, C., Jensen, FT, et al. (1997). Funcţia sistolică şi diastolică a ventriculului stâng în stenoza aortică. Eur Heart J, 18, 1977-1987.

Villari, B., Vassalli, G., Betocchi, S., et al. (1996). Normalizarea neuniformităţii ventriculului stâng mai târziu după înlocuirea valvei pentru stenoza aortică. Am J Cardiol, 78, 66-71.

Connolly, HM, Oh, JK, Orszulak, TA şi colab. (1997). Înlocuirea valvei aortice pentru stenoza aortică cu disfuncţie ventriculară stângă severă. Indicatori de prognoză. Circulation, 95, 2395-2400.

Pereira, JJ, Lauer, MS, Bashir, M., şi colab. (2002). Supravieţuirea după înlocuirea valvei aortice pentru stenoza aortică severă cu gradienţi transvalvulari mici şi disfuncţie ventriculară stângă severă. J Am Coll Cardiol, 39, 1356-1363.

Khot, UN, Novaro, GM, Popovic, ZB şi colab. (2003). Nitroprusiatul la pacienţii critici cu disfuncţie ventriculară stângă şi stenoză aortică. N Engl J Med, 348, 1756-1763.

Bonow, RO, Lakatos, E., Maron, BJ, et al. (1991). Evaluare serială pe termen lung a istoriei naturale a pacienţilor asimptomatici cu insuficienţă aortică cronică şi funcţie sistolica ventriculară stângă normală. Circulaţie, 84, 1625-1631.

Chaliki, HP, Mohty, D., Avierinos, JF, et al. (2002). Rezultate după înlocuirea valvei aortice la pacienţii cu insuficienţă aortică severă şi funcţia ventriculară stângă redusă semnificativ. Circulation, 106, 2687-2693.

Daniel, WG, Hood, WP, Jr., Siart, A., şi colab. (1985). Insuficienţa aortică cronică: reevaluarea valorii prognostice a dimensiunii end-sistolice a ventriculului stâng preoperator şi scurtarea fracţionată. Circulation, 71, 669-680.

Carabello, BA, Usher, BW, Hendrix, GH şi colab. (1987). Predictorii de rezultat pentru înlocuirea valvei aortice la pacienţii cu insuficienţă aortică şi disfuncţie ventriculară stângă: o schimbare a băţului de măsurare. J Am Coll Cardiol, 10, 991-997.

Carabello, BA (2004). Este vreodată prea târziu pentru a opera un pacient cu boală valvulară? J Am Coll Cardiol, 44, 376-383.

Colegiul American de Cardiologie; Grupul operativ al Asociaţiei Americane de Inimă privind ghidurile de practică (Comitetul de redactare pentru a revizui liniile directoare din 1998 pentru managementul pacienţilor cu boală valvulară); Societatea Anestezilor Cardiovasculari., et al. (2006). Ghidurile ACC/AHA 2006 pentru managementul pacienţilor cu boală valvulară. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui ghidurile din 1998 pentru managementul pacienţilor cu boală valvulară) elaborat în colaborare cu Society of Cardiovascular Anesthesiologists, aprobat de Society for Cardiovascular Angiography and Interventions şi Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol, 48, e1-e148.

Cooley, DA, Henly, WS, Amad, KH şi colab. (1959). Anevrism ventricular în urma infarctului miocardic: rezultate ale tratamentului chirurgical. Ann Surg, 150, 595-612.

Di Donato, M., Sabatier, M., Toso, A., et al. (1995). Performanţa miocardică regională a zonelor non-ischemice îndepărtate de anevrismul ventricular stâng al peretelui anterior. Eur Heart J, 16, 1285-1292.

Dang, AB, Guccione, JM, Whang, P., şi colab. (2005). Efectul dimensiunii ventriculare şi al rigidităţii plasturelui în restaurarea ventriculară anterioară chirurgicală: un studiu de model cu elemente finite. Ann Thorac Surg, 79, 185-193.

Dor, V. (2004). Reconstrucţia ventriculară stângă: scopul şi realitatea după douăzeci de ani. J Thorac Cardiovasc Surg, 128, 17-20.

Favaloro, RG, Effler, DB, Groves, LK şi colab. (1968). Anevrism ventricular — experienţă clinică. Ann Thorac Surg, 6, 227-245.

Cohn, JN (1995). Baza structurală a insuficienţei cardiace. Remodelarea ventriculară şi inhibarea sa farmacologică. Circulation, 91, 2504-2507.

Grupul de studiu CONSENSUS Trial. (1987). Efectele enalaprilului asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă severă. Rezultatele studiului cooperativ de supravieţuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). J Engl J Med, 316, 1429-1435.

St. John Sutton, M., Pfeffer, MA, Moye, L., şi colab. (1997). Moartea cardiovasculară şi remodelarea ventriculului stâng la doi ani după infarctul miocardic. Predictorii de referinţă şi impactul utilizării pe termen lung a captoprilului: informaţii din studiul de supravieţuire şi mărire ventriculară (SAVE). Circulation, 96, 3294-3299.

Gaudron, P., Eilles, C., Kugler, I., et al. (1993). Disfuncţie progresivă a ventriculului stâng şi remodelare după infarctul miocardic. Mecanisme potenţiale şi predictori timpurii. Circulation, 87, 755-763.

Konstam, MA, Rousseau, MF, Kronenberg, MW, et al. (1992). Efectele inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei enalapril asupra progresiei pe termen lung a disfuncţiei ventriculare stângi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 86, 431-438.

Cox, JL (1997). Anevrisme ventriculare stângi: observaţii fiziopatologice şi rezecţie standard. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 9(2), 113-122.

Cox, JL (1997). Managementul chirurgical al anevrismelor ventriculare stângi: o clarificare a asemănărilor şi diferenţelor dintre tehnicile Jatene şi Dor. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 9, 131-138.

Mills, NL, Everson, CT şi Hockmuth, DR (1993). Progrese tehnice în tratamentul anevrismului ventricular stâng. Ann Thorac Surg, 55, 792-800.

Shapira, OM, Davidoff, R., Hilkert, RJ, et al. (1997). Repararea anevrismului ventricular stâng: rezultate pe termen lung ale reparării liniare versus endoaneurismorrafie. Ann Thorac Surg, 63, 701-705.

Mangschau, A. (1989). Anevrismele ventriculare stângi akinetice versus discinetice diagnosticate prin scintigrafie gated: diferenţă în rezultatul chirurgical. Ann Thorac Surg, 47, 746-751.

Dor, V., Sabatier, M., DiDonato, M., et al. (1995). Rezultate hemodinamice tardive după repararea plasturelui ventricular stâng asociat cu grefa coronariană la pacienţii cu anevrism acinetic sau diskinetic postinfarct al ventriculului stâng. J Thorac Cardiovasc Surg, 110, 1291-1301.

Di Donato, M., Sabatier, M., Dor, V., et al. (1997). Cicatrice acinetică versus dischinetică postinfarct: relaţie cu rezultatul chirurgical la pacienţii supuşi reparării plastiilor circulare endoventriculare. J Am Coll Cardiol, 29, 1569-1575.

Dor, V., Sabatier, M., Di Donato, M., et al. (1998). Eficacitatea plastiei plasture endoventriculare în cicatricea akinetică mare postinfarct şi disfuncţia ventriculară stângă severă: comparaţie cu o serie de cicatrici diskinetice mari. J Thorac Cardiovasc Surg, 116, 50-59.

Dor, V. (1997). Anevrisme ventriculare stângi: plastia de plasture circulare endoventriculare. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 9, 123-130.

Di Donato, M., Sabatier, M., Dor, V., et al. (2001). Efectele procedurii Dor asupra dimensiunii şi formei ventriculului stâng şi corelaţiile geometrice ale insuficienţei mitrale la un an după intervenţie chirurgicală. J Thorac Cardiovasc Surg, 121, 91-96.

Athanasuleas, CL, Stanley, AW, Buckberg, GD şi colab. (2001). Restaurare chirurgicală endocardică ventriculară anterioară (SAVER) pentru cardiomiopatia ischemică dilatată. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 13, 448-458.

O'Neill, JO, Starling, RC, McCarthy, PM şi colab. (2006). Impactul reconstrucţiei ventriculare stângi asupra supravieţuirii la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. Eur J Cardiothorac Surg, 30, 753-759.

Batista, RJV, Santos, JLV, Takeshita, N., et al. (1996). Ventriculectomie parţială stângă pentru a îmbunătăţi funcţia ventriculară stângă în stadiul terminal al bolii cardiace. J Card Surg, 11, 96-97.

Batista, RJV, Nery, P., Bocchino, L., et al. (1997). Ventriculectomie parţială stângă pentru tratarea bolii cardiace în stadiu terminal. Ann Thorac Surg, 64, 634-638.

Etoch, SW, Koenig, SC, Laureano, MA, et al. (1999). Rezultate după ventriculectomie parţială stângă versus transplant de inimă pentru cardiomiopatie idiopatică. J Thorac Cardiovasc Surg, 117, 952-959.

Angelini, GD, Pryn, S., Mehta, D., et al. (1997). Reducerea volumului ventricularului stâng pentru insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. Lancet, 350, 489-454.

Franco-Cereceda, A., McCarthy, PM, Blackstone, EH, et al. (2001). Ventriculectomie parţială stângă pentru cardiomiopatie dilatată: este aceasta o alternativă la transplant? J Thorac Cardiovasc Surg, 121, 879-893.

Gradinac, S., Miric, M., Popovic, Z., et al. (1998). Ventriculectomie stângă parţială pentru cardiomiopatia dilatată idiopatică: rezultate timpurii şi urmărire la şase luni. Ann Thorac Surg, 66, 1963-1968.

Starling, RC, McCarthy, PM, Buda, T., et al. (2000). Rezultatele ventriculectomiei parţiale stângi pentru cardiomiopatie dilatată: observaţii hemodinamice, clinice şi ecocardiografice. J Am Coll Cardiol, 36, 2098-2103.

Acker, MA (1999). Cardiomioplastia dinamică: la răscruce. Ann Thorac Surg, 68, 750-755.

Leier, CV (1996). Cardiomioplastie: este timpul să o încheiem? J Am Coll Cardiol, 28, 1181-1184.

Kass, DA, Baughman, KL, Pak, PH şi colab. (1995). Remodelarea inversă din cardiomioplastie în insuficienţa cardiacă umană. Constrângere externă versus asistenţă activă. Circulation, 91, 2314-2318.

Mann, DL, Acker, MA, Jessup, M., şi colab. (2004). Motivaţie, proiectare şi metode pentru un studiu clinic pivotal randomizat pentru evaluarea unui dispozitiv de suport cardiac la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa III-IV a Asociaţiei Inimii din New York. J Card Fail, 10, 185-192.

Mann, DL, Acker, MA, Jessup, M., şi colab. (2007). Investigatorii principali şi coordonatorii studiului Acorn Trial. Evaluarea clinică a dispozitivului de sprijin cardiac CorCap la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. Ann Thorac Surg, 84, 1226-1235.

Starling, RC, Jessup, M., Oh, JK şi colab. (2007). Beneficii susţinute ale dispozitivului de sprijin cardiac CorCap asupra remodelării ventriculare stângi: rezultate de urmărire de trei ani din studiul clinic Acorn. Ann Thorac Surg, 84, 1236-1242.

McCarthy, PM, Fukamachi, K., Takagaki, M., et al. (2000). Modificarea formei ventricularului stâng pe bază de dispozitiv reduce imediat volumul ventricularului stâng şi creşte fracţia de ejecţie într-un model de cardiomiopatie indusă de stimulare la câini. Un studiu pilot. J Am Coll Cardiol, 35 (Suppl. A), 183.

McCarthy, PM, Fukamachi, K., Takagaki, M., et al. (2000). Modificarea formei ventriculului stâng a redus stresul peretelui ventricular stâng la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată. Circulaţie, 102(Suppl. II), II-683.

Grossi, EA, Saunders, PC, Woo, YI şi colab. (2005). Efectele intraoperatorii ale sistemului de Coapsianuloplastie în evaluarea aleatorie (RESTOR-MV) a insuficienţei mitrale funcţionaleschemice. Ann Thorac Surg, 80, 1706-1711.

Mahon, NG, O'Neill, JO, Young, JB, et al. (2004). Rezultatele contemporane ale pacienţilor în ambulatoriu trimişi pentru evaluarea transplantului cardiac la un centru terţiar de insuficienţă cardiacă: impactul alternativelor chirurgicale. J Card Fail, 10, 273-278.

CAPITOLUL 56

Insuficienţa cardiacă congestivă este o cauză frecventă de invaliditate prematură şi deces. Pentru cazurile în care terapia medicală convenţională nu reuşeşte să atenueze simptomele insuficienţei cardiace în stadiu terminal, suportul circulator mecanic (MCS) este din ce în ce mai utilizat. Din anii 1960, această abordare a devenit un mijloc eficient de salvare a mulţi

pacienţi care altfel ar muri de insuficienţă cardiacă. MCS pe termen scurt poate fi utilizat pentru a menţine pacienţii care dezvoltă insuficienţă cardiacă acută, reversibilă, cum ar fi insuficienţa cardiacă care apare după un infarct miocardic sau o intervenţie chirurgicală cardiovasculară. MCS pe termen mai lung poate fi utilizat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută sau cronică severă, inclusiv la cei care aşteaptă un transplant de inimă (vezi capitolul 54).

Într-adevăr, aplicarea clinică a MCS a progresat datorită progreselor în transplantul cardiac, care este singurul tratament definitiv disponibil pentru insuficienţa cardiacă în stadiu terminal refractar. La candidaţii la transplant, MCS poate menţine stabilitatea hemodinamică şi poate păstra viaţa până când devine disponibilă o inimă donatoare adecvată. Sprijin prelungit (>30 de zile), în special cu un dispozitiv implantabil de asistenţă ventriculară stângă (LVAD), nu numai că permite acestor pacienţi să supravieţuiască, dar adesea inversează disfuncţia cardiacă şi a organelor terminale; ca urmare, riscul de complicaţii perioperatorii este redus,1-3 şi rezultatele transplantului sunt optimizate.4 În plus, dispozitivele mecanice sunt studiate pentru înlocuirea cardiacă permanentă şi pentru trecerea la recuperarea miocardică.5-14 Potrivit Institutului de Medicină, MCS pe termen lung ar putea beneficia anual 35.000 până la 70,000 de americani care au insuficienţă cardiacă severă. mai mici şi mai uşor de implantat, indicaţiile pentru utilizarea lor se pot extinde pentru a include şi pacienţii cu insuficienţă cardiacă mai puţin severă.

Istoria sistemelor MCS este revizuită pe scurt în acest capitol. Sunt descrise dispozitivele utilizate în prezent pentru sprijinul pe termen scurt la pacienţii cu şoc cardiogen reversibil, precum şi sistemele utilizate pentru trecerea pe termen lung la transplant. După o revizuire a capacităţilor şi complicaţiilor MCS, accentul este pus pe noi aplicaţii, cum ar fi trecerea la îmbunătăţirea miocardică şi implantarea dispozitivului pentru utilizare permanentă, care sunt studiate în studiile clinice iniţiale. În sfârşit, sunt discutate cele mai noi dispozitive testate şi viitorul promiţător al MCS.

ISTORIE

La mijlocul secolului al XX-lea, dezvoltarea maşinii de bypass cardiopulmonar de către John H. Gibbon Jr., C. Walton Lillehei, John W. Kirklin şi alţi cercetători a permis repararea anatomică directă a inimii bolnave. Primul

l-a folosit pentru a efectua prima operaţie clinică de punte către transplant. Pompa ventriculară dual, cu diafragmă, acţionată pneumatic, a fost poziţionată ortotopic, înlocuind ventriculii nativi. A funcţionat bine, susţinând pacientul timp de 64 de ore până când o inimă donatoare a putut fi transplantată. În 1981, un al doilea TAH, dezvoltat de Tetsuzo Akutsu la Texas Heart Institute, a fost implantat ca o punte către transplant.

În 1982, DeVries23 a efectuat prima dintre cele cinci implanturi TAH menite să servească drept înlocuiri cardiace permanente. În aceste cazuri, TAH a fost modelul Jarvik-7, proiectat de Robert Jarvik. Deşi dispozitivul a fost capabil să susţină circulaţia totală timp de

săptămâni sau luni, pacienţii au trebuit să rămână internaţi în spital şi legaţi de o sursă de alimentare şi console de control. În plus, pacienţii au fost afectaţi de complicaţii legate de dispozitiv, în special de infecţie şi accident vascular cerebral, şi doar doi dintre pacienţi au supravieţuit mai mult de un an.24

Deoarece transplantul de inimă şi tehnologia TAH nu şi-au îndeplinit promisiunea iniţială, eforturile clinice au fost redirecţionate către producerea de LVAD implantabile pe termen lung. În anii 1970, institutul responsabil pentru Programul Inimii Artificiale a obţinut statutul de birou şi a devenit Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui (NHLBI). Cercetările care implică MCS au început să fie efectuate sub auspiciile Filialei Dispozitive şi Tehnologie a Diviziei de Boli Inimii şi Vasculare. La mijlocul anilor 1970, după teste extinse pe animale şi in vitro de siguranţă şi fiabilitate a dispozitivului, NHLBI a provocat medici, ingineri şi companii private să dezvolte un dispozitiv complet implantabil pentru sprijinirea pe termen lung a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.

Primul dispozitiv sponsorizat de NHLBI a fost un LVAD poziţionat intra-abdominal pentru tratarea şocului postcardiotomie. În 1975, Texas Heart Institute a efectuat primele teste clinice ale acestei pompe implantabile cu o singură cameră. Trei ani mai târziu, a fost folosit ca punte către transplant la un pacient care a dezvoltat sindromul de inimă de pietre după ce a suferit înlocuirea valvei.25 LVAD a susţinut circulaţia pacientului timp de 5 zile până când a devenit disponibilă o inimă donatoare. În 1984, un alt LVAD implantabil sponsorizat de NHLBI a fost folosit cu succes ca punte către transplant de către Philip E. Oyer de la Universitatea Stanford.

Scopul final, cu toate acestea, a fost de a produce un LVAD care ar putea oferi suport pe termen lung sau terapie de destinaţie. În anii 1980, anchetatorii de la Texas Heart Institute au început să folosească HeartMate, un LVAD complet implantabil. Produsă iniţial de Thermo Cardiosystems, Inc. (Woburn, Massachusetts), această pompă a fost achiziţionată ulterior de Thoratec Corporation (Pleasanton, California). HeartMate a fost implantat pentru prima dată ca punte către transplant în 1986. Anterior a suferit 10 ani de teste experimentale. Deşi modelul iniţial era alimentat pneumatic, a devenit disponibil şi un model acţionat electric şi a fost implantat pentru prima dată ca LVAD portabil în 1991. Ambele versiuni au fost ulterior aprobate de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) pentru uz comercial, pentru a-i ajuta pe pacienţi la transplant; versiunea electrică ventilată este în prezent aprobată pentru asistenţă pe termen lung sau terapie de destinaţie în Statele Unite.

Astăzi, cardiologii şi chirurgii cardiovasculari pot alege dintr-o gamă largă de sisteme MCS, în funcţie de gradul de sprijin dorit, durata suportului, gradul de mobilitate postoperatorie şi alţi factori (Tabelul 56-1). În ciuda numeroaselor modificări de design şi rafinamente, un sistem ideal nu a evoluat încă. Cu toate acestea, sistemele actuale pot menţine mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal, oferind speranţă acolo unde nu existase anterior.

SUPORT CIRCULATOR PE TERMEN SCURT

MCS pe termen scurt este o strategie importantă pentru controlul insuficienței cardiace acute, reversibile, care se manifestă sub formă de șoc cardiogen, care de altfel duce adesea la mortalitate.26-30 Adesea, șocul este cauzat de un infarct miocardic acut care implică mai mult de 40% din masa ventriculară stângă31; în astfel de cazuri, MCS poate sprijini circulația pacientului până când starea acestuia se îmbunătățește suficient pentru ca revascularizarea miocardică să fie întreprinsă.

Ocluzia coronariană acută este de obicei gestionată printr-o procedură intervențională agresivă în laboratorul de cateterism cardiac. Cu toate acestea, pacienții cu risc deosebit de ridicat pot beneficia de IABP de urgență sau bypass cardiopulmonar temporar înainte de a se întreprinde intervenția.

MCS temporară poate fi necesară postoperator pentru a înțărca pacienții chirurgicali cu risc ridicat de bypass cardiopulmonar; în aceste cazuri, asistența mecanică poate permite și păstrarea funcției ventriculare adecvate. Mai mult, atunci când un pacient are miocardită acută sau disfuncție de alografă posttransplant, MCS pe termen scurt permite adesea recuperarea completă.

Pompă cu balon intra-aortic

IABP este cel mai utilizat sistem MCS din lume astăzi. Balonul din poliuretan de 40 până la 60 ml este atașat la vârful unui cateter, care este introdus percutan în artera femurală comună și apoi avansat în aorta toracică descendentă20-21 (Figura 56-1). Alternativ, dacă este prezentă boala vasculară iliofemurală, balonul poate fi introdus în aorta abdominală printr-un abord retroperitoneal sau în arcul aortic prin artera subclavie.

Acțiunea pompei depinde de câteva principii fiziologice unice, dar destul de simple. La începutul diastolei, balonul se umflă, crescând perfuzia coronariană. La începutul sistolei, balonul se dezumflă; sângele este ejectat din ventriculul stâng, crescând debitul cardiac cu până la 40% și scăzând munca în ventriculul stâng și necesarul de oxigen al miocardului.32 În acest fel, balonul sprijină inima indirect. Deși conceput pentru a oferi MCS pe termen scurt, IABP a susținut ocazional candidații la transplant de inimă timp de câteva săptămâni. Scenariile clinice pentru utilizarea acestui dispozitiv includ implantarea preoperatorie la pacienții care sunt supuși unei intervenții chirurgicale cardiace cu afectare severă a funcției ventriculare stângi sau perfuzie coronariană (ca în boala arterială coronariană principală stângă severă); trecerea la transplant sau MCS pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă intratabilă de orice cauză și insuficiență majoră de organ iminentă după terapie medicală nereușită; și implantarea intraoperatorie la pacienții care întâmpină dificultăți la înțărcare de la bypass cardiopulmonar. IABP a fost utilizat cu oarecare succes în resuscitarea pacienților cu insuficiență cardiacă care au avut un stop cardiac.

Limitările dispozitivului includ incapacitatea de a descărca complet ventriculul stâng. Funcția IABP adecvată depinde de sincronizarea adecvată a ciclului balonului și este suboptimă în prezența aritmiilor. Mai mult, pacienții cu IABP trebuie să rămână în paturile lor de spital. Sechelele potențiale includ complicații hemoragice sau tromboembolice

vasculare periferice, care pot necesita intervenţie chirurgicală.33,34 IABP nu poate fi utilizat în prezenţa unei boli aterosclerotice sau anevrismale semnificative a aortei toracice sau a unei insuficienţe aortice semnificative.

Sistemul biventricular Abiomed 5000

Sistemul Abiomed Biventricular (BVS) 5000 (Abiomed Cardiovascular, Inc., Danvers, Massachusetts) a fost dezvoltat pentru a oferi suport univentricular sau biventricular pe termen scurt pentru pacienţii cu funcţie ventriculară potenţial reversibilă. Această pompă este utilizată cel mai frecvent la pacienţii cu şoc post-cardiotomie, dar a fost folosită cu succes şi pentru tratarea miocarditei acute şi pentru trecerea la transplant.1,35 În acest sistem poziţionat extern, fluxul pulsatil este asigurat de unul sau două sânge de unică folosinţă, cu două camere.

**TABELUL 56—1 I Dispozitive mecanice de susţinere a circulaţiei în uz clinic în Statele Unite**

Adaptat după Stevenson LW, Kormos RL: Suport mecanic cardiac 2000: aplicaţii curente şi proiectarea viitoare a studiului. J Heart Lung Transplant 2001; 20:1 -38.

BSA, suprafaţa corpului; BTT, punte către transplant; DT, terapie destinaţie; FDA, Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente; IDE, scutire de dispozitiv investigaţional; L, stânga; N/A, nu este cazul; PCR, recuperare postcardiotomie; R, corect. un „Scurt" indică <30 de zile; „Intermediar" indică 30 de zile sau mai mult, dar că utilizarea nu este destinată a fi permanentă; „Lung" indică utilizarea permanentă ca alternativă la un transplant de inimă. bSemnele dolarului se referă la costul raportat la costul celorlalte dispozitive enumerate.

**FIGURA 56-1 Ilustrarea pompei cu balon intra-aortic în corp. (Drepturi de autor 1997, Texas Heart Institute, Houston, TX.)**

pompe controlate de o singură consolă (Figura 56-2).36 În cadrul fiecărei pompe, fluxul unidirecţional este asigurat de două valve cu trei foiţe: una între camerele ventriculare şi atriale şi cealaltă în tractul de evacuare ventricular. Poliuretanul (Angioflex) este utilizat pentru suprafeţele care intră în contact cu sângele. O consolă de antrenare pneumatică, controlată de microprocesor, iniţiază automat evacuarea atunci când pompa este umplută (volum de cursă, 82 ml). Pompa se umple pasiv şi ejectează activ, producând debite de până la 5 L/min. În timpul înţărcării, debitul este redus manual prin intermediul unui buton de control.

Superioritatea MCS pulsatile nu a fost încă dovedită, dar unii experţi consideră că sistemele pulsatile precum Abiomed oferă avantaje faţă de pompele nepulsatile.37-42 FDA a aprobat BVS 5000 pentru utilizare temporară la pacienţii cu şoc postcardiotomie. Această pompă este utilizată pe scară largă pentru sprijinirea temporară a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă care pune viaţa în pericol. Este, de asemenea, utilizat ca punte către implantarea unui LVAD pe termen lung sau ca punte către transplant. Datorită potenţialului trombogen ridicat al pompei, este necesară o anticoagulare completă.

Abiomed AB5000

Sistemul de sprijin circulator Abiomed AB5000 (Abiomed Cardiovascular, Inc.) a fost aprobat de FDA ca un adjuvant la BVS 5000 pentru sprijin scurt până la intermediar ca o punte către recuperare. Aceleaşi canule utilizate în pompa de sânge BVS 5000 sunt utilizate în acest dispozitiv de asistenţă ventriculară paracorporeal, care poate facilita tranziţia de la dispozitivul BVS la dispozitivul AB5000 atunci când se doreşte un sprijin pe termen mai lung. AB5000 este alimentat de o consolă parţială de vid şi parţial pneumatică.

Bio-Medicus Bio-Pomp

O altă opţiune pentru MCS univentricular sau biventricular pe termen scurt este Bio-Medicus Bio-Pump (Bio-Medicus/Medtronic, Eden Prairie, Minnesota), un dispozitiv centrifugal extracorporeal disponibil în două modele de unică folosinţă: un model de 80 ml pentru adulţi (debit maxim, 10 L/min) şi un model de 48 mL pentru copii. În această pompă, conurile acrilice rotative generează un flux continuu conform principiului vortexului constrâns (Figura 56-3). Pompa este cuplată magnetic la un motor extern şi o consolă.43 Poate fi folosită pentru a susţine ventriculul, sau pompele duble pot fi utilizate pentru sprijin biventricular.

Medicii au dobândit o experienţă considerabilă cu Bio-Pump, deoarece este folosită şi pentru bypass cardiopulmonar. Avantajele sale includ simplitatea, versatilitatea şi rentabilitatea. Limitările includ nevoia de personal specializat pentru a supraveghea sistemul. În plus, problemele de durabilitate împiedică utilizarea Bio-Pompei mai mult de 5 zile, deşi această limită este ocazional depăşită. În orice caz, componenta pompei trebuie înlocuită la fiecare 48 până la 96 de ore. În ciuda legăturii cu heparină, elementele electromagnetice ale circuitului sunt locuri potenţiale pentru formarea de tromb sau fibrină; prin urmare, suportul sistemic cu heparină este de obicei necesar, cu excepţia cazului în care hemoragia postoperatorie devine o problemă. Canulele exteriorizate sunt, de asemenea, locuri potenţiale de infecţie.

Levitronix CentriMag

Sistemul de pompare a sângelui Levitronix CentriMag (Levitronix, Inc., Waltham, Massachusetts) este conceput pentru a oferi suport pe termen scurt pacienţilor cu insuficienţă cardiacă severă, acută, dar potenţial reversibilă. Rotorul cu levitare magnetică

din această pompă extinde longevitatea și fiabilitatea dispozitivului (Figura 56-4). Levitronix CentriMag are o aprobare 510(k) de la FDA pentru suport circulator pe termen scurt și este frecvent utilizat ca o punte de recuperare sau o punte de decizie de tratament.44

Dispozitiv de asistență ventriculară transseptală percutanată TandemHeart

Sistemul de asistență ventriculară transseptală percutanată (PTVA) TandemHeart (CardiacAssist, Inc., Pittsburgh, Pennsylvania) este un dispozitiv aprobat de FDA pentru a oferi suport temporar ventricularului stâng. Se poate implanta in laboratorul de cateterism sau in sala de operatie. O canulă de intrare este introdusă în atriul stâng al pacientului printr-o puncție transseptală standard printr-o teacă venoasă femurală și o canulă de ieșire este plasată în artera femurală (Figura 56-5). Pompa centrifugă extracorporală este conectată la un controler care asigură puterea, lubrifierea și monitorizarea sistemului.

Dispozitive Impella

Dispozitivul Impella 2.5 (Abiomed Cardiovascular, Inc.) a primit o aprobare 510(k) de la FDA în 2008 pentru a oferi suport parțial ventricularului stâng timp de până la 6 ore. Impella 2.5 este introdusă prin artera femurală, este avansată în ventriculul stâng în laboratorul de cateterism și oferă până la 2,5 L de flux sanguin (Figura 56-6). Studiul randomizat controlat cu placebo al antagonistului selectiv al receptorului de adenozină A1 KW-3902 pentru pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă acută și supraîncărcare de volum pentru a evalua efectul tratamentului asupra congestiei și funcției renale (PROTECT) I a demonstrat siguranța și fezabilitatea Impella 2.5 în sprijinirea pacienților care sunt supuși intervenției coronariene cu risc crescut II în ECT pivotant II. studiu, care este în desfășurare, cercetătorii compară Impella 2.5 cu IABP pentru suport hemodinamic în timp ce pacienții sunt supuși unui risc ridicat.

ii L

**FIGURA 56-3 Bio-Pompă Bio-Medicus. (Cu amabilitatea Medtronic, Eden Prairie, MN.)**

intervenție coronariană percutanată. Dispozitivul Impella 2.5 poate furniza până la 2,5 L de volum de sânge către ventriculul stâng printr-o abordare percutanată. Când este introdus în aorta ascendentă intraoperator, Impella 2.5 poate furniza până la 5,0 L de flux către ventriculul stâng. În plus, Impella 5.0 și Impella LD (Left Direct) au primit aprobarea 510(k) de la FDA în aprilie 2009 pentru a oferi suport complet ventricularului stâng timp de până la 6 ore. Impella 5.0 este inserată printr-o arteră femurală expusă chirurgical, în timp ce Impella LD este inserată printr-o grefă Hemashield care este cusută direct

**FIGURA 56-4 Dispozitiv de asistenţă ventriculară Levitronix CentriMag. (Cu amabilitatea Levitronix, Waltham, MA.)**

la aorta ascendentă. Atât Impella 5.0, cât şi Impella LD pot oferi până la 5 L de debit.

PUNTE LA TRANSPLANT

Primii trei pacienţi care au primit dispozitive implantabile ca punţi către transplant (două TAH - unul în 1968 şi unul în 1981 - şi un LVAD în 1978) au fost trataţi la Texas Heart Institute. Aceste dispozitive au susţinut pacienţii până când a putut fi efectuat transplantul. Cu toate acestea, toţi cei trei pacienţi au murit ulterior din cauza unei infecţii copleşitoare după transplant.

La începutul anilor 1980, introducerea medicamentului imunosupresor ciclosporină, care a cruţat sistemul imunitar nespecific, a permis transplantul cardiac de succes la pacienţii altfel „contaminaţi" de dispozitive implantabile. În seria iniţială de tip punte la transplant, pacienţii au fost internaţi în spital până când a avut loc transplantul. Începând cu 1991, totuşi, pacienţilor li s-a permis să locuiască în afara spitalului şi chiar să se întoarcă la locul de muncă şi la alte activităţi normale în timp ce primeau MCS. S-a descoperit că trecerea la transplant creşte semnificativ supravieţuirea după transplant în acest grup cu risc ridicat.1-2-4-40 Odată iniţiată, MSC a avut tendinţa de a inversa anomaliile fiziologice complexe care caracterizează răspunsul organismului la insuficienţa cardiacă. Disfuncţia renală şi hepatică a fost adesea inversată, iar activarea neurohormonală a revenit la niveluri normale.47 Ca rezultat, pacienţii au fost, în general, restabiliţi la clasa funcţională I a Asociaţiei Inimii din New York (NYHA) în timp ce aşteptau transplantul. Acesta este un motiv important pentru care supravieţuirea pe termen lung după transplant a fost îmbunătăţită la aceşti pacienţi, altfel mai dificili din punct de vedere tehnic.1-2-40.

Conectarea la transplant este indicată candidaţilor la transplant care au simptome de insuficienţă cardiacă progresivă în ciuda terapiei medicamentoase maxime, a terapiei de resincronizare cardiacă sau a suportului inotrop. Din cauza timpilor mai mari de aşteptare pentru

inimile donatorilor şi succesul îmbunătăţit cu LVAD-uri de generaţie mai nouă, pacienţii sunt adesea direcţionaţi direct pentru implantare LVAD, mai degrabă decât să fie plasaţi pe suport IABP în unitatea de terapie intensivă. Criteriile de selecţie, care au fost aprobate de FDA în 1994, includ o presiune a capilarului pulmonar mai mare de 20 mm Hg, un indice cardiac de 2 L/min/m2 sau mai mic şi o tensiune arterială sistolica de 80 mm Hg sau mai mică. Pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă cronică care sunt supuşi unui cateterism cardiac de rutină pe partea dreaptă în timp ce aşteaptă transplantul cardiac pot îndeplini aceste criterii. Următoarele condiţii fac ca un pacient să nu fie eligibil pentru MCS: rezistenţă vasculară pulmonară ridicată, fixă; insuficienţă renală sau hepatică ireversibilă; insuficienţă respiratorie; sepsis; şi un deficit neurologic sever. Aceste condiţii fac şi pacienţii ineligibili pentru transplant cardiac. Hipertensiunea pulmonară marcată, care reflectă

modificări minime ale simptomelor pacientului, se poate dezvolta şi la un pacient cu insuficienţă cardiacă cronică. Prin urmare, valorile hemodinamice sunt monitorizate de rutină la pacienţii care aşteaptă transplantul cardiac. Deşi pacienţii cu vârsta peste 00 de ani şi cei care necesită ventilaţie mecanică pentru insuficienţă respiratorie nu sunt neapărat excluşi de la primirea MCS, este mai puţin probabil ca aceştia să aibă un rezultat bun. Mai mult, LVAD-urile pulsatile de prima generaţie, pe termen lung, sunt prea voluminoase pentru a se potrivi pacienţilor mici (suprafaţa corpului < 1,5 m2). Noile LVAD-uri cu flux continuu au permis pacienţilor mai mici, inclusiv femeilor, să beneficieze de MCS.48

Atunci când selectează un dispozitiv MCS, chirurgul trebuie să ia în considerare gradul de sprijin necesar, durata estimată a suportului, caracterul invaziv al procedurii de implantare şi nevoia pacientului de mobilitate postoperatorie (vezi Tabelul 50-1). Pentru asistenţa pe termen lung la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică, dispozitivele aprobate sunt sistemul Thoratec PVAD (dispozitiv de asistenţă ventriculară percutanată), Thoratec IVAD (dispozitiv de asistenţă ventriculară implantabilă), CardioWest TAH, sistemul de asistenţă ventricular Novacor, HeartMate XVE LVAD şi HeartMate II LVAD.

Sistem de asistenţă ventriculară percutanată Thoratec

Sistemul Thoratec PVAD (Thoratec Corporation) are un sac de pompă segmentat, flexibil, fără cusături, într-o carcasă rigidă din policarbonat (Figura 50-7).49 Fluxul sanguin unidirecţional este menţinut prin supape cu disc basculant concavo-convex Bjork-Shiley în căile de intrare şi ieşire. Pompa este pulsatilă şi alimentată pneumatic, cu un volum maxim de cursă de 05 ml

**FIGURA 56-7 Sistemul de asistenţă ventriculară percutanată Thoratec. (De la Thoratec Corporation, Pleasanton, CA.)**

şi o putere maximă de 7 l/min. Poate oferi asistenţă stângă, dreaptă sau biventriculară.

Dispozitivul Thoratec este valoros pentru tratarea şocului cardiogen reversibil50 sau pentru trecerea la transplant. Când a fost utilizat ca dispozitiv de legătură într-un studiu multicentric care a implicat 154 de pacienţi51, sistemul a oferit suport ventricular stâng în 22% din cazuri şi suport biventricular în celelalte 78%. Transplantul cu succes a fost efectuat la 65% dintre pacienţi. La un an de la transplant, rata de supravieţuire actuarială a fost de 82%, ceea ce este similar cu cel al populaţiei generale de primitori de transplant de inimă. Cele mai frecvente sechele au fost hemoragia (42%) şi infecţia (36%). Într-un alt studiu, care a implicat numai pacienţi postcardiotomii, 37% au fost înţărcaţi de la dispozitiv, iar rata de supravieţuire a pacienţilor înţărcaţi a fost de 57%. Infarctul miocardic perioperator şi insuficienţa renală au fost cele mai frecvente complicaţii din această serie.52

În ianuarie 2010, peste 5000 de pacienţi au fost sprijiniţi în întreaga lume cu Thoratec PVAD sau IVAD, conform bazei de date a Thoratec Corporation. Dintre aceste pompe, 3011 au fost folosite ca punţi pentru transplant, 512 au fost folosite ca punţi postcardiotomie pentru recuperarea miocardică şi 596 au fost folosite pentru alt suport sau adjuvant. Pentru trecerea la transplant, suportul biventricular a fost utilizat în 1747 cazuri (58%), suportul LVAD în 1087 (36%) şi suportul dispozitivului de asistenţă ventriculară dreaptă în 177 (6%). Dintre pacienţii care au necesitat suport izolat LVAD, 66% au supravieţuit pentru a primi un transplant, iar 1% şi-au recuperat funcţia şi au fost înţărcaţi de la dispozitiv. Dintre pacienţii care au necesitat suport biventricular, 55% au primit un transplant de inimă, iar 1% şi-au recuperat funcţia ventriculară. Dintre pacienţii care au avut nevoie de suport postcardiotomie, 34% dintre cei cu LVAD izolate şi 20% dintre cei care necesitau VAD biventriculare au fost înţărcaţi cu succes de la dispozitiv după recuperarea miocardică.

Deoarece sacul pompei poate duce la formarea de trombi, terapia anticoagulantă continuă este necesară de îndată ce sângerarea operativă încetează să fie o ameninţare. Anticoagularea se realizează cu o combinaţie de dextran, dipiridamol şi heparină sau warfarină.53-54 După ce sângerarea s-a rezolvat, este important să se folosească o combinaţie de terapie anticoagulantă şi antiplachetă pentru a evita formarea de trombus şi accidentul vascular cerebral. Din cauza prezenţei pompelor de sânge externe şi a necesităţii de canule exteriorizate, pacienţii nu se pot mişca liber.

**FIGURA 56-8 Inima artificială totală CardioWest. (Cu amabilitatea SynCardia**

Systems, Inc., Tucson, AZ.)

În ciuda acestui dezavantaj, pompa Thoratec este utilizată pe scară largă datorită siguranţei, eficacităţii şi versatilităţii sale.

CardioWest Total Artificial Heart

Denumită iniţial inima Jarvik-7 (şi mai târziu Symbion), CardioWest TAH (SynCardia Systems, Inc., Tucson, Arizona) este implantată ortotopic la pacienţii care au nevoie de sprijin biventricular (Figura 56-8).55 Sistemul dispune de două pompe pneumatice de sânge, fiecare cu un semirigid, poliuretan (poliester, poliester, înveliş, etc.). New Jersey) şi o diafragmă Biomer flexibilă cu patru straturi. Fluxul sanguin unidirecţional este asigurat de o supapă cu disc basculant Medtronic-Hall în căile de intrare şi de evacuare ale fiecărei pompe. În timp ce canulele de intrare cu manşetă sunt cusute de resturile atriale ale inimii native, canulele de ieşire sunt ataşate de aortă şi artera pulmonară prin intermediul grefelor de poliester (Dacron). Consola de antrenare pneumatică externă este conectată la pompele de sânge prin intermediul unor linii de transmisie care ies prin flancul stâng al pacientului. La locurile de ieşire transcutanată, liniile de transmisie sunt suprapuse cu elastomer siliconic acoperit cu velur (Silastic; Dow Corning, Midland, Michigan) pentru a asigura

stabilitatea şi pentru a încuraja creşterea ţesuturilor. În timpul diastolei, pompele sunt umplute pasiv cu sânge. La rândul său, în timpul sistolei, un aflux de aer face ca diafragma să avanseze şi să elibereze sânge. Cele mai frecvente probleme potenţiale asociate cu CardioWest TAH sunt hemoragia, tromboembolismul, accidentul vascular cerebral şi infecţia.56 Cu toate acestea, acest sistem a fost utilizat pentru perioade prelungite ca o punte către transplant la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută sau cronică în stadiu terminal57,58.

Într-un studiu prospectiv nerandomizat, dintre pacienţii care au primit CardioWest TAH ca punte către transplant, 79% au supravieţuit până la transplant, în comparaţie cu 46% dintre pacienţii de control istoric care nu au avut o punte către transplant.59 Aceste date au condus la aprobarea CardioWest TAH ca punte către transplant de către FDA în 2004 pacienţi portabili. spital, a primit aprobarea de marcare Conformite Europeenne (CE) şi este disponibil în Europa. SynCardia dezvoltă o a treia generaţie,

şofer „purtabil", care va facilita, de asemenea, externarea din spital şi va îmbunătăţi în continuare calitatea vieţii.60

Începând cu ianuarie august 2010, CardioWest a fost implantat la 860 de pacienţi din întreaga lume, reprezentând peste 300 de ani pacienţi de viaţă pe inima artificială (J. Copeland, comunicare personală, 6 august 2010). Deşi proiectat iniţial ca o inimă de înlocuire permanentă, CardioWest TAH este în prezent aprobat ca o punte către transplantul de inimă pentru pacienţii care decedează din cauza insuficienţei biventriculare în stadiu terminal.

Sistemul de asistenţă ventriculară Novacor

Sistemul de asistenţă ventricular Novacor (WorldHeart Corporation, Salt Lake City, Utah) este o pompă de sânge pulsatilă concepută pentru a atinge obiectivul iniţial NHLBI al terapiei de destinaţie, aşa cum a fost propus în 1977.61 Această pompă de sânge implantabilă acţionată electric (Figura 56-9) are un sac de pompă de poliuretan fără sudură care, atunci când este acţionat de către plăci de împingere duble, produce un volum maxim de 70 stroke. Fluxul sanguin unidirecţional este asigurat de o valvă bioprotetică de 21 mm în căile de intrare şi ieşire. Sistemul este alimentat în prezent de baterii externe, permiţând mobilitatea pacientului. Pompa este conectată la sursa sa de alimentare prin intermediul unei linii de transmisie percutanată, care permite, de asemenea, aerisirea externă.

În studiile clinice de tip bridge-to-transplant efectuate începând cu 1984, dispozitivul Novacor a permis o legătură cu succes la transplant în aproximativ 60% din cazurile raportate. Ratele de supravieţuire posttransplant au fost excelente.62-63 Cele mai frecvente complicaţii au fost hemoragia, infecţia şi tromboembolismul.62

Robbins şi colegii de muncă64 au raportat experienţa lor cu 53 de pacienţi care au primit dispozitive Novacor pentru trecerea la transplantul cardiac pe o perioadă de 16 ani. După o perioadă medie de suport de 56 ± 76 zile, 66% dintre pacienţi au suferit

transplant de succes. Complicaţiile au inclus sângerare (43%), infecţie (30%) şi evenimente cerebrovasculare embolice (24,5%).

Un studiu prospectiv, nerandomizat, a fost efectuat în 13 centre din Statele Unite şi Canada pentru a evalua impactul sprijinului cu sistemul de asistenţă ventricular stânga Novacor (LVAS) asupra supravieţuirii şi calităţii vieţii la pacienţii neeligibili pentru transplant cardiac care erau dependenţi de inotrop65. înţărcată din suport inotrop. Pacienţii care au primit terapie medicală optimă au avut niveluri medii de sodiu seric mai scăzute (128 vs. 134 mg/dL, P = 0,001) şi niveluri medii mai mari de azot ureic din sânge (59 faţă de 40 mg/dL, P = 0,02) decât pacienţii care au primit Novacor LVAS. În comparaţie cu pacienţii trataţi cu terapie medicală optimă, pacienţii trataţi cu Novacor LVAS au avut rate de supravieţuire superioare la 6 luni (46% vs. 22%, P = .03) şi 12 luni (27% vs. 11%, P = .02). Dintre pacienţii trataţi cu LVAS, 85% au prezentat simptome de clasa I sau II NYHA; în comparaţie cu pacienţii trataţi medical, primitorii Novacor au avut rate mai scăzute de disfuncţie cardiovasculară (P < 0,0001) şi disfuncţie renală (P = 0,0009), dar riscuri mai mari de sângerare (P = 0,008), accident vascular cerebral (P = 0,06) şi infecţie (P = 0,54). Rezultatele favorabile ale studiului INTrEPID au determinat WorldHeart să iniţieze evaluarea randomizată a studiului Novacor LVAS în populaţia fără transplant (RELIANT) pentru a stabili că Novacor LVAS a fost superior terapiei medicale optime şi echivalent cu HeartMate XVE LVAD pentru terapia de destinaţie. Studiul a fost ulterior oprit din cauza înscrierii lente şi a preferinţei clinicienilor pentru pompe mai mici, cu flux continuu. Utilizarea Novacor LVAS a fost întreruptă în 2008.

Dispozitiv de asistenţă pentru ventricul stâng HeartMate XVE

HeartMate LVAD (Thoratec Corporation) a fost dezvoltat iniţial cu sprijinul NHLBI, ca răspuns la cererea de propunere a NHLBI din 1977. Experienţa de laborator in vivo şi experienţa clinică iniţială au fost obţinute exclusiv la Texas Heart Institute. Sistemul a fost folosit pentru prima dată clinic cu o pompă alimentată pneumatic care avea o consolă externă. Aceasta a fost o abordare de economisire a costurilor, în măsura în care pacienţii iniţiali au fost internaţi în spital. Cu toate acestea, versiunea originală a HeartMate a fost un model electric ventilat (VE-LVAD). A fost utilizat pentru prima dată clinic, începând cu 1991, la pacienţii care se aşteptau să aibă o lungă aşteptare pentru o inimă donatoare.

VE-LVAD şi versiunea pneumatică implantabilă (IP-LVAD) au aceeaşi pompă de sânge şi principii de funcţionare similare. Pompa de sânge este o diafragmă flexibilă din poliuretan într-o carcasă din aliaj de titan. Canulele de intrare şi ieşire din poliester ţesut (Dacron) conţin fiecare o supapă de xenografă porcină în cuşcă de 25 mm. Canula de ieşire este extinsă cu o grefă Dacron ţesută de 20 mm, care este tăiată la lungimea potrivită la implantare. Pentru a încuraja formarea unei căptuşeli pseudo-neointimale şi, prin urmare, pentru a minimiza tromboembolismul, toate suprafeţele de contact cu sângele, cu excepţia

valvelor, sunt texturate special.66 Suprafețele de titan sunt acoperite cu sfere de titan sinterizate, iar diafragma este acoperită de fibrile care apar din baza sa de poliuretan. Pompa IP-LVAD cântărește 570 g, iar pompa VE-LVAD cântărește 1150 g. Ambele dispozitive produc un volum efectiv maxim de 83 ml. Fluxurile de sânge variază până la 12 L/min pentru IP-LVAD şi 10 L/min pentru VE-LVAD.

HeartMate poate îmbunătăţi considerabil starea clinică a pacienţilor care primesc punţi către transplant.6-67-68 Majoritatea pacienţilor care se află în clasa funcţională IV NYHA înainte de a primi HeartMate revin în clasa I după 3 până la 4 săptămâni de sprijin. Între timp, ei pot fi reabilitati fizic. În cazurile care implică MCS prelungit (>30 de zile), utilizarea HeartMate îmbunătățește rezultatul transplantului.

**826 IP-LVAD a fost prima pompă implantabilă care a fost aprobată de FDA (în 1994) pentru trecerea la transplant. FDA I şi-a bazat aprobarea pe rezultatele unui studiu în care 75 de primitori IP-LVAD au fost comparaţi cu 33 de pacienţi martor netrataţi.4 I Transplantul a fost efectuat la 71% dintre primitorii IP-LVAD, dintre care 91% au supraviețuit după transplant. În schimb, transplantul CH 56 a fost efectuat la doar 36% dintre pacienţii de control, dintre care 67% au supraviețuit după transplant.**

VE-LVAD (Figura 56-10) a primit aprobarea FDA pentru utilizare comercială în 1998. Deoarece acest model permite o mobilitate completă a pacientului, a fost dispozitivul cel mai frecvent utilizat pentru trecerea la transplant. Într-un studiu prospectiv, multicentric69, 280 de beneficiari VE-LVAD care aşteptau transplantul au fost comparaţi cu 48 de pacienţi de control care nu au primit asistenţă ventriculară. Grupul LVAD a fost susţinut pentru o medie de 112 zile (interval, 1 până la 691 de zile), iar 58% dintre aceşti pacienţi au fost înscrişi într-un program de eliberare în spital. Înainte de a putea fi găsită o inimă donatoare adecvată, 82 (29%) dintre pacienţii cu LVAD şi 32 (67%) dintre pacienţii de control au murit. Dintre cei 280 de primitori LVAD, 188 (67%) au suferit în cele din urmă transplant, iar la 10 (4%) dispozitivul a fost îndepărtat electiv. La un an după transplant, pacienţii cu LVAD au avut o rată de supraviețuire semnificativ mai bună (84%) decât pacienţii de control (63%; P = 0,0197). Complicaţiile legate de dispozitiv au inclus sângerare (11%), infecţie (40%), evenimente tromboembolice (6%) şi disfuncţie neurologică (5%).

**FIGURA 56-10 Componentele dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă cu ventilaţie electrică HeartMate (LVAD). Canula de intrare este introdusă în vârful ventriculului stâng, iar canula de ieşire este anastomozată la aorta ascendentă. Sângele revine din plămâni în partea stângă a inimii şi iese prin apexul ventricular stâng şi printr-o supapă de intrare în camera de pompare a protezei. Sângele este apoi pompat activ printr-o supapă de scurgere în aorta ascendentă. Camera de pompare este plasată în peretele abdominal sau cavitatea peritoneală. O linie de antrenare percutanată transportă cablul electric şi aerisirea la pachetele de baterii (este prezentat doar pachetul din partea dreaptă) şi comenzile electronice, care sunt purtate pe un toc de umăr şi, respectiv, pe centură. (Modificat din Rose EA, Gelijns AC,**

**Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001;345:1435-1443, cu permisiunea, şi din Naka Y, Rose E A. Assisted circulation in the treatment of heart failure, Man, editor, BonoDLw et al. Boala de inimă a lui Braunwald, ed 8, Philadelphia, 2008, Elsevier, pp. 685-696.)**

În 1998, cercetătorii au început un studiu de referinţă, Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH), conceput pentru a determina dacă VE-LVAD ar putea oferi suport permanent pacienţilor cu insuficienţă cardiacă severă care nu erau eligibili pentru transplant. Pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi fie MCS, fie terapie medicală continuată şi au fost observaţi timp de 2 ani. Rezultatele au arătat o reducere cu 48% a riscului de deces din orice cauză în grupul care a primit LVAD, în comparaţie cu cei trataţi cu terapie medicală (risc relativ = 0,52; interval de încredere 95%, 0,34 la 0,78; P = 0,001). Dintre pacienţii foarte bolnavi cu insuficienţă cardiacă, ratele de supravieţuire la 1 an au fost de 25% dintre cei trataţi cu terapie medicală şi 52% dintre cei trataţi cu LVAD (P = 0,002). La sfârşitul celor 2 ani, ratele de supravieţuire au fost de 8%, respectiv 23% (P = .09). Indicatorii de calitate a vieţii au fost, de asemenea, mai favorabili pentru grupul tratat cu LVAD (Figura 56-11).70 În ianuarie 2010, peste 6000 de dispozitive HeartMate electrice ventilate au fost implantate în întreaga lume, iar HeartMate XVE a fost primul LVAD care a primit aprobarea FDA pentru suport pe termen lung sau terapie de destinaţie.

Dispozitiv de asistenţă pentru ventricul stâng HeartMate II

HeartMate II (Thoratec Corporation) LVAD este un dispozitiv cu pompă rotativă cu flux continuu, care este capabil să furnizeze 6 până la 12 l/min de debit. Pompa constă dintr-o pompă internă de sânge cu flux axial, un cablu percutan care conectează pompa la un driver extern de sistem şi o sursă de alimentare (Figura 56-12). Un avantaj al HeartMate II LVAD este dimensiunea sa mai mică, ceea ce îi permite să fie utilizat în populaţiile defavorizate, inclusiv femei şi adolescenţi.65-71 Alte beneficii includ potenţialul de fiabilitate mecanică pe termen lung, zgomot mai mic şi confort mai mare pentru pacienţi.

Studiul HeartMate II pentru transplant a fost un studiu prospectiv, nerandomizat, multicentric, care a înrolat 133 de pacienţi la 26 de centre între martie 2005 şi mai 2006. Cercetătorii au comparat pacienţii din studiu cu grupurile de control istorice, evaluând criteriile obiective de performanţă.4,69,72 Obiectivul primar a fost recuperarea, transplantul cardiac

**FIGURA 56-11 Analiza Kaplan-Meier a supravieţuirii în cele două condiţii de tratament ale studiului de evaluare randomizată a asistenţei mecanice pentru tratamentul insuficienţei cardiace congestive (REMATCH). OMM, management medical optim; VE-LVAD, dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă electric ventilat. (Adaptat de la Park SJ, Tector A, Piccioni W, et al. Left ventricular assist devices as**

**destination therapy: A new look at survival. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;1 29:917, with permission and from Naka Y, Rose EA. Assisted circulation in the treatment of heart failure. In Libby PL, Man, Bonow DL, RO et al editor. boala, ed 8, Philadelphia, 2008, Elsevier, pp. 685-696.)**

vs 24%, P=0,008) (Figura 56-13). Evenimentele adverse şi înlocuirea dispozitivului au fost mai puţin frecvente la pacienţii cu dispozitiv cu flux continuu. Calitatea vieţii şi capacitatea funcţională s-au îmbunătăţit semnificativ în ambele grupuri. HeartMate II a fost aprobat pentru utilizare ca terapie de destinaţie de către FDA în 2010.72b Începând cu ianuarie 2010, peste 4000 de LVAD HeartMate II au fost introduse în întreaga lume (Farrar, comunicare personală, 6 august 2010).

COMPLICATII PERIOPERATIVE

sau suport mecanic continuu în timp ce pacienţii au rămas eligibili pentru transplant la 180 de zile (Figura 56-13). Obiectivele secundare au inclus starea funcţională şi calitatea vieţii. Obiectivele primare au fost atinse de 100 de pacienţi (75%), iar durata mediană a suportului a fost de 126 de zile (interval, 1 până la 600 de zile). Ratele de supravieţuire în timpul sprijinului au fost de 75% la 6 luni şi 68% la 12 luni. La 3 luni de la implantarea LVAD, pacienţii au prezentat îmbunătăţiri ale stării funcţionale şi ale calităţii vieţii. Evenimentele adverse majore au inclus sângerare postoperatorie care a necesitat intervenţii chirurgicale (31%), accident vascular cerebral ischemic (6%), accident vascular cerebral hemoragic (2%), atac ischemic tranzitoriu (4%), insuficienţă cardiacă dreaptă (17%), infecţie fără legătură cu dispozitivul (28%) şi infecţia cu plumb percutanat (14%). sprijin hemodinamic şi a îmbunătăţit atât capacitatea funcţională, cât şi calitatea vieţii la pacienţii care aşteaptă transplantul. Până în prezent, peste 1000 de pacienţi din întreaga lume au primit HeartMate II, care a primit aprobarea FDA pentru utilizare ca punte către transplant în 2009.

Thoratec Corporation a efectuat un studiu pivot care a comparat HeartMate XVE pulsatil (66 de pacienţi) cu HeartMate II cu flux continuu (134 de pacienţi) pentru sprijin pe termen lung (adică, terapia de destinaţie).72a Studiul a înrolat pacienţi într-un mod 2:1; 2 pacienţi au primit HeartMate II pentru fiecare pacient care a primit HeartMate XVE. Punctul final compozit primar a fost supravieţuirea fără accident vascular cerebral dezactivator şi reoperare pentru repararea sau înlocuirea dispozitivului la 2 ani. Obiectivele secundare au inclus supravieţuirea, frecvenţa evenimentelor adverse, calitatea vieţii şi capacitatea funcţională. Punctul final compozit primar a fost atins la mai mulţi pacienţi cu dispozitive cu flux continuu decât cu dispozitive cu flux pulsatil (raport de risc, 0,38; interval de încredere 95%, 0,27-0,54; P<0,001), iar pacienţii cu dispozitive cu flux continuu au avut rate de supravieţuire actuarială superioară la 2 ani (58% sepsis, tromboembolism, insuficienţă

renală, insuficienţă tehnică şi sechele neurologice.73-74 Cele mai frecvente probleme grave sunt hemoragia şi sepsisul, care apare la până la 60% dintre pacienţi, rezultă din disfuncţia hepatică, procedura de implantare propriu-zisă şi traumatismele sanguine cauzate de bypass-ul cardio-pulmonar şi cardio-pulmonar77, cardio-pulmonar6. MCS este mai probabil să provoace hemoragie decât este MCS univentriculară.75 Sepsisul apare la 30% până la 40% dintre pacienţi, ducând la o morbiditate semnificativă.75,77-79 Cu toate acestea, sepsisul nu exclude neapărat transplantul cardiac de succes. din 195 de pacienţi LVAD înscrişi în registrul de terapie de destinaţie Thoratec între noiembrie 2001 şi martie 2005 au fost analizaţi pentru factorii de risc pentru deces la pacienţii care aşteptau transplantul de inimă. Conform analizei univariate, factorii de risc preoperatori semnificativi pentru mortalitatea la 30 de zile au inclus reflectări ale severităţii insuficienţei cardiace. Pacienţii au fost stratificaţi în categorii de risc (risc extrem de mare, foarte mare, mare, moderat şi scăzut) pe baza unui scor de risc preoperator.84 Decizia finală de a continua cu implantarea VAD poate fi luată numai după ce pacientul a fost evaluat temeinic şi după ce s-au făcut toate încercările de optimizare a hemodinamicii pacientului şi a funcţiei organului terminal. Dispozitivele MCS pe termen scurt sunt adesea utilizate la pacienţii cu şoc recent şi insuficienţă multiorganică precoce, care prezintă cel mai mare risc de complicaţii grave şi deces.

O cauză comună de bază a decesului la pacienţii cu LVAD este insuficienţa cardiacă dreaptă, care scade preîncărcarea ventriculului stâng şi, astfel, a dispozitivului în sine, compromiţând debitul cardiac. Această afecţiune este adesea exacerbată de rezistenţa vasculară pulmonară crescută. Terapia actuală implică utilizarea agresivă a milrinonei, oxidului nitric, nitroglicerinei sau prostaglandinei E1, toate care promovează vasodilataţia pulmonară şi îmbunătăţesc fluxul sanguin pe partea stângă. Adesea, insuficienţa cardiacă dreaptă apare devreme după implantarea LVAD şi este precipitată de sângerare şi necesitatea de transfuzii multiple. Rezistenţa vasculară pulmonară ridicată preoperatorie fixă sau greu de inversat creşte riscul de insuficienţă cardiacă pe partea dreaptă după implantarea LVAD. În ciuda terapiei medicale şi a utilizării unui VAD pe partea dreaptă, opţiunile de tratament sunt limitate, iar rata mortalităţii prin insuficienţă cardiacă pe partea dreaptă rămâne ridicată.

PUNTE LA ÎMBUNĂTĂȚAREA MIOCARDIEI

Primul pacient raportat că a demonstrat o ameliorare miocardică pe termen lung cu MCS a fost un bărbat de 33 de ani care a primit un HeartMate la Texas Heart Institute în 1991. A murit 503 zile mai târziu, din cauza unei complicaţii tromboembolice neurologice, în timp ce încă primi MCS2. Ulterior, rezultate pozitive similare cu acestea au fost observate la primitorii HeartMate XVE şi HeartMate II, precum şi la pacienţii cu alte sisteme.0-85-87 Majoritatea pacienţilor care sunt supuşi MCS înainte de transplant nu numai că au valori hemodinamice, anatomice şi histologice îmbunătăţite47, ci şi niveluri scăzute de neurohormoni, cum ar fi norepinefrina plasmatică5, care sunt crescute în insuficienţa cardiacă. un număr de pacienţi au suferit îndepărtarea LVAD după ce MCS prelungit a condus la îmbunătățirea semnificativă pe termen lung a funcţiei cardiace. Numărul acestor

pacienţi este mic, dar potenţiala importanţă clinică este considerabilă, în măsura în care majoritatea acestor pacienţi pe termen lung prezintă îmbunătăţiri.

Pentru a determina dacă explantarea LVAD este fezabilă, a fost dezvoltată o metodă la Texas Heart Institute pentru a evalua îmbunătăţirea miocardică prin ecocardiografie de stres cu dobutamina şi monitorizare hemodinamică invazivă, cu LVAD oprit sau oferind doar suport minim. Alte centre au dezvoltat protocoale similare pentru a determina dacă un pacient poate fi înţărcat de pe suportul LVAD. Prin utilizarea metodei Texas Heart Institute, 9 din 10 pacienţi au avut un răspuns favorabil, aşa cum este indicat de îmbunătăţirea indicelui cardiac, rata de creştere a presiunii ventriculare stângi, fracţia de ejecţie şi dimensiunea diastolică a ventriculului stâng pe măsură ce dozele de dobutamina au crescut. Cei nouă pacienţi care au avut un răspuns favorabil au suferit explantarea dispozitivului, iar şase au supravieţuit pe termen lung cu o stare funcţională bună. Din cauza deficitului de organe şi a dificultăţii de a potrivi unii pacienţi cu donatori corespunzători, această strategie poate deveni foarte importantă în gestionarea insuficienţei cardiace în stadiu terminal.

PROPRIETĂŢI BIOLOGICE ALE DESCĂRCĂRII VENTRICULARE

Rapoarte interesante sugerează că descărcarea mecanică cu un LVAD modifică proprietăţile structurale şi funcţionale ale inimii în deficienţă (vezi capitolul 8).88-91 Îmbunătăţirile în structură, moartea şi supravieţuirea celulară programată, expresia genelor şi proteinelor şi funcţia cardiomiocitelor stau la baza modificărilor miocardice observate în timpul suportului LVAD.

Morfologie

Descărcarea mecanică are ca rezultat o scădere cu 20% până la 30% a volumului miocitelor, a lungimii celulei, a lăţimii celulei şi a raportului dintre lungimea şi grosimea celulei, dar grosimea celulei nu se modifică.92 În plus, descărcarea mecanică scade dimensiunea nucleară şi conţinutul de ADN, ceea ce sugerează o inversare a hipertrofiei nucleare şi a poliploidizării. matricea extracelulară a miocardului. În timp ce rezultatele studiilor timpurii au sugerat că o uşoară creştere a fibrozei miocardice însoţeşte descărcarea mecanică94,95, studii mai recente au arătat că tratamentul cu LVAD reduce fibroza şi conţinutul de colagen I şi III.90-97 Astfel, MCS inversează unele dintre constatările histopatologice la pacienţii cu cardiomiopatie în stadiu terminal.

Moartea celulară programată şi supravieţuirea celulară (vezi capitolul 6)

Cardiomiopatia în stadiu terminal este asociată cu o creştere a ratei morţii celulare programate (apoptoză).98 Se crede că această pierdere de miocite contribuie la disfuncţia miocardică. Descărcarea mecanică poate îmbunătăţi funcţia cardiacă, aşa cum tocmai am menţionat şi poate, de asemenea, să scadă apoptoza. Comparaţia probelor miocardice obţinute înainte şi după tratamentul LVAD a relevat o inversare a transcripţiei scăzute a proteinelor antiapoptotice Bcl-x(L) şi FasExo-0Del.99 Această modificare a fost însoţită de o atenuare a fragmentării ADN-ului. În plus, Uray şi asociaţii100 au descoperit că transcripţia receptorului 2 al factorului de creştere epidermică uman (Her2/neu), o tirozin kinază

antiapoptotică, creşte odată cu tratamentul LVAD. Aceste descoperiri sugerează că descărcarea mecanică activează căile antiapoptotice. În schimb, alţi cercetători, folosind imunohistochimia, au descoperit că nivelurile de Bcl-2 şi de antigenul nuclear al celulei proliferatoare-marker-reparare-proteine sunt crescute în momentul inserării dispozitivului şi sunt scăzute la majoritatea pacienţilor cu descărcare mecanică. activarea proteinei kinazei B) şi hiperplazia cardiomiocitelor contrabalansează pierderea miocitelor indusă de apoptoză şi necroză şi pot contribui la îmbunătăţirea funcţiei cardiace în timpul descărcării mecanice.

Inversarea expresiei disfuncţionale a genelor şi proteinelor (vezi capitolul 8)

Interesul s-a concentrat asupra mediatorilor şi mecanismelor disfuncţiei contractile şi inversarea acestora cu descărcarea mecanică. Rezultatele unui studiu care a inclus 47 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă de clasa III sau IV NYHA au sugerat că un regim de 3 luni de receptor al factorului de necroză tumorală solubilă (TNF) (etanercept) îmbunătăţeşte structura şi funcţia ventriculului stâng.104 Mai multe studii multicentrice au examinat rolul antagonismului TNF-a la pacienţii cu cardiomiopatie terminală. În două studii - Research into Etanercept Cytokine Antagonism in Ventricular Dysfunction (RENAISSANCE) şi Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines (RECOVER) - utilizarea a trei doze de etanercept, o proteină de fuziune îndreptată împotriva TNF-a, a fost evaluată la 2048 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă. Studiile au fost oprite devreme, deoarece nu s-a observat niciun beneficiu cu nicio doză de etanercept.105 În plus, un studiu mai mic pe 150 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă moderată nu a demonstrat o îmbunătăţire clinică la pacienţii trataţi cu infliximab, un anticorp monoclonal himeric care se leagă de TNF-a, în ciuda unei scăderi a citokinelor inflamatorii şi a acestor proteine interactive C100 importante. trei studii au fost că cea mai mică doză de terapie anti-TNF-a părea a fi sigură; cu toate acestea, doza optimă pentru beneficiul potenţial la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trebuie încă stabilită.105 În mod interesant, două studii au arătat că nivelurile miocardice crescute ale expresiei genei şi proteinei TNF-a, observate

la implantarea dispozitivului, scăderea odată cu descărcarea mecanică.13-91 Aceste constatări sugerează că îmbunătăţirea funcţiei cardiace asociată cu LVAD este asociată cu un conţinut scăzut de TNF-a miocardic.

Pe lângă citokine, alte câteva gene şi proteine sunt modificate prin descărcarea mecanică. De exemplu, descărcarea inimii normale de şobolan transplantată heterotopic induce reactivarea genelor fetale, aşa cum se observă în hipertrofia indusă de presiune.107 Inducerea programului de gene fetale poate fi un răspuns adaptativ în favoarea unui metabolism care economiseşte energie. Alţi cercetători au arătat că expresia distrofinei, conţinutul de proteină P-tubulină şi nivelurile de metalotioneină proteică indusă de stres devin normale sau aproape normale cu suportul LVAD.108-110 Aceste modificări ale genelor şi proteinelor metabolismului energetic, citoscheletului şi cardioprotecţiei pot contribui la îmbunătăţirea funcţiei cardiace legate de LVAD.

Funcţia cardiomiocitelor îmbunătăţită

În studiile asupra cardiomiocitelor umane izolate, suportul LVAD a crescut magnitudinea contracţiei, a scurtat timpul de contracţie maximă şi a redus timpul la 50% relaxare.111 În plus, răspunsurile la stimularea P-adrenergică au fost mai mari în miocitele izolate după suportul LVAD. În acest context, Ogletree-Hughes şi colegii112 au descoperit că descărcarea mecanică inversează reglarea în jos a receptorilor P-adrenergici şi îmbunătăţeşte răspunsul cardiac la stimularea inotropă. Descoperiri similare au fost raportate de Heerdt şi colegii de muncă113, care au măsurat relaţia izometrică forţă-frecvenţă în trabeculele ventriculare stângi izolate de la inimile care suferă de defecţiune, cu şi fără suport LVAD. Aceşti anchetatori au verificat că descărcarea mecanică îmbunătăţeşte forţa contractilă. Analiza Northern blot (ARN mesager) a arătat o reglare în sus a adenozin trifosfatazei de calciu (SERCA) subtip 2a, a receptorului de rianodină şi a schimbătorului sarcolemal de sodiu-calciu, în timp ce analiza Western blot (proteina) a arătat doar conţinut crescut de proteine subtip 2a SERCA; în concordanţă cu nivelurile crescute de SERCA subtip 2a a fost creşterea absorbţiei de calciu de către reticulul sarcoplasmatic în inimile tratate cu LVAD.113 În modelul heterotopic de transplant de inimă de şoarece abdominal abdominal, Ritter şi asociaţii114 au arătat că 5 zile de descărcare creşte scurtarea fracţională a miocitelor şi tranzitoriul homeostaziei calciului. Dintre cei patru parametri (morfologia, moartea celulară programată, expresia disfuncţională a genelor şi proteinelor şi homeostazia calciului), homeostazia calciului arată în mod constant cea mai mare schimbare ca răspuns la descărcarea mecanică. Recuperarea funcţiei ventriculare stângi în timpul descărcării mecanice a fost raportată de cel puţin trei grupuri, inclusiv unul la Texas Heart Institute.85-80-89-9O-115 Cu toate acestea, aceste rapoarte sunt anecdotice. Deşi există dovezi pentru îmbunătăţirea funcţiei inimii şi organelor în deficienţă, mecanismele care stau la baza acestor fenomene fac obiectul unei investigaţii intense.

Descărcarea ventriculară stângă deseori completă oferită de LVAD permite noi perspective asupra biologiei moleculare şi celulare a inimii care eşuează şi a răspunsului său la forţele hemodinamice. Se speră că aceste descoperiri vor duce la strategii optime de descărcare care pot îmbunătăţi funcţia miocardică şi la multe alte terapii medicale sau bazate pe gene care pot ajuta inima în deficienţă.

PROBLEME DE ECONOMIE ŞI DE CALITATE A VIŢII

Din punct de vedere istoric, scopul terapiei MCS a fost realizarea unei punţi de succes către transplant. Cu toate acestea, din cauza conceptului de implantare a dispozitivelor de suport pentru utilizare permanentă, calitatea vieţii şi aspectele economice pe termen lung au devenit importante. Pentru a avea succes pentru utilizare permanentă, un dispozitiv MCS trebuie să reducă mortalitatea, să îmbunătăţească calitatea vieţii pacientului şi să aibă un efect economic favorabil. Rezultatele studiului REMATCH, conceput pentru a evalua aceste probleme la pacienţii cu LVAD HeartMate XVE, indică faptul că utilizarea LVAD ca terapie de destinaţie poate fi o alternativă rezonabilă la managementul medical continuu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă refractară medical. Studiile mai mici au oferit, de asemenea, informaţii valoroase. În studiul realizat de Grady şi colegii, 116 beneficiari ai HeartMate XVE

care au completat un chestionar la 1 până la 2 săptămâni după implantarea LVAD au raportat o calitate semnificativ mai bună a vieţii, mai multă satisfacţie cu sănătatea şi funcţionalitatea şi semnificativ mai puţină suferinţă legată de simptome decât observaseră preoperator. Cu toate acestea, aceşti pacienţi au avut, de asemenea, semnificativ mai multă dizabilitate de auto-îngrijire şi nemulţumire cu statutul lor socioeconomic. După implantarea LVAD, capacitatea de efort se îmbunătăţeşte lent, dar substanţial, iar unii pacienţi sunt capabili să se întoarcă la locul de muncă.3 Moskowitz şi asociaţii117 au descoperit că pacienţii supuşi trecerii la transplant au avut o calitate a vieţii substanţial îmbunătăţită după implantarea LVAD, deşi nu a fost la fel de bună ca ceea ce s-au bucurat după transplant.

Potrivit Dew şi colegii de muncă118, calitatea vieţii se îmbunătăţeşte (la fel ca la un pacient cu transplant) dacă primitorul LVAD este externat acasă. Costul poate fi, de asemenea, redus substanţial prin managementul ambulatoriu. În investigaţiile efectuate de Morales şi asociaţii119, care au studiat 44 de pacienţi HeartMate XVE, managementul ambulatoriu a produs un beneficiu substanţial din punct de vedere al costurilor; 30% dintre pacienţi s-au putut întoarce la muncă sau la şcoală. Capacitatea unui pacient de a relua activitatea productiva confera societatii un beneficiu financiar greu de masurat. Deoarece un procent din ce în ce mai mare din populaţie este afectat de insuficienţă cardiacă severă, acest factor devine din ce în ce mai important în determinarea aspectelor economice ale utilizării LVAD pe termen lung.

DIRECŢII VITORIALE

Pompele de sânge de mâine vor fi dispozitive mici, total implantabile, care sunt mai eficiente, biocompatibile şi mai fiabile decât modelele de astăzi. Scopul este de a produce un dispozitiv durabil care nu necesită elemente percutanate şi care poate fi implantat cu pierderi minime de sânge. Deşi încă în stadii experimentale, următoarele sisteme prezintă un potenţial considerabil.

Jarvik 2000

Jarvik 2000 este un LVAD în miniatură (90 g), cu flux continuu, care are o singură parte mobilă: rotorul (Figura 56-14). Ca şi alte pompe cu flux continuu, are suprafeţe minuscule de contact cu sângele şi nu necesită nici supape, nici o cameră de conformare. Dispozitivul este suficient de mic pentru a se potrivi unor copii şi adulţi mici. De asemenea, poate fi implantat printr-o toracotomie laterală, fără bypass cardiopulmonar.120 Această abordare oferă avantajele teoretice ale unei sângerări mai reduse şi ale unui risc operator mai mic, care sunt deosebit de benefice pentru pacienţii care au suferit sternotomii anterioare. Dispozitivul este poziţionat în interiorul apexului ventricular stâng, cu grefa de ieşire ataşată de aorta toracică descendentă sau ascendentă. Puterea este furnizată printr-o linie de transmisie mică care iese din peretele abdominal. Odată activată, pompa deplasează până la 25 ml de sânge şi produce debite maxime de peste 11 l/min. În studiile de laborator de la Texas Heart Institute, peste 25 de viţei au fost susţinuţi de această pompă timp de până la 240 de zile.121 Începând cu august 2010, acest dispozitiv a fost implantat la 90 de

pacienţi umani la Texas Heart Institute şi la 422 de pacienţi din întreaga lume. Primul pacient căruia i sa utilizat Jarvik 2000 de-a lungul vieţii din Anglia a fost sprijinit în mod continuu

**FIGURA 56-14 Dispozitiv de asistenţă pentru ventricul stâng J arvik 2000. (Drepturi de autor 2000, Texas Heart Institute, Houston, TX.)**

**FIGURA 56-15 Dispozitiv de asistenţă ventriculară M icroMed DeBakey. (Cu amabilitatea MicroMed Cardiovascular, Inc., Houston, TX.)**

7 ani, 6 luni şi 5 zile, înainte de a muri de insuficienţă renală cu o inimă sănătoasă. Rezultatele generale sunt foarte bune; unele decese au fost cauzate de insuficienţă multiplă de organe şi insuficienţă cardiacă dreaptă la pacienţii foarte bolnavi aleşi să fie supuşi implantării. Studiile clinice sunt în curs de desfăşurare, iar ratele de morbiditate şi mortalitate perioperatorii sunt mai mici decât cele pentru multe alte LVAD. În plus, fiabilitatea dispozitivului este de neegalat: până acum, nu a existat nicio defecţiune a mecanismului pompei. Nivelul hemolizei este nesemnificativ din punct de vedere clinic, iar majoritatea pacienţilor îşi redobândesc funcţia renală, hepatică şi pulmonară normală după implantarea dispozitivului. Datorită acestui succes, Jarvik 2000 este probabil să joace un rol major într-o mare varietate de scenarii clinice.122

**FIGURA 56-16 Dispozitiv de asistenţă pentru ventricul stâng HeartWare. (Cu amabilitatea HeartWare, Miramar, FL.)**

MicroMed DeBakey VAD

MicroMed DeBakey VAD este rezultatul colaborării dintre DeBakey Heart Center, MicroMed Corporation şi National Aeronautics and Space Administration (NASA). Acest dispozitiv cu flux axial, nepulsatil a fost proiectat de un inginer NASA care a primit un transplant de inimă de la Dr. DeBakey. MicroMed DeBakey VAD are 3 inci lungime şi 1 inch în diametru şi cântăreşte 53 g. Constă dintr-o canulă de intrare implantată în apexul ventricular stâng, o pompă cu rotor rotativ care conţine un rulment şi o canulă de ieşire anastomozată la aorta ascendentă (Figura 56-15). Debitul este monitorizat cu o sondă de debit. Rezultatele clinice iniţiale par promiţătoare, dar pot apărea regurgitare semnificativă dacă dispozitivul se

opreşte. Riscul de tromboză şi embolizare pare a fi ridicat dacă nu se obţine o anticoagulare suficientă.116 La sfârşitul anului 2002, dispozitivul a fost implantat la 173 de pacienţi din întreaga lume; 21 de pacienţi au fost sprijiniţi pentru mai mult de 6 luni şi unul pentru mai mult de 441 de zile. Experienţa generală este bună şi se fac modificări de design pentru a reduce riscul de tromboză.123-127.

HeartMate III

HeartMate III (Thoratec Corporation) este evaluat la animale. Această pompă are un sistem transcutanat de transmisie a energiei care permite implantarea completă şi un rotor suspendat magnetic care minimizează uzura şi poate permite o longevitate fără egal.

MVAD de la HeartWare

VAD în miniatură (MVAD; HeartWare, Inc., Miramar, Florida) este o pompă mică cu rotor cu pale late şi rotor suspendat magnetic care generează flux sanguin axial (Figura 56-16). Acest design oferă durabilitate şi longevitate crescute.128 Conform rezultatelor iniţiale ale testului clinic internaţional HeartWare LVAS din Europa, 91% dintre pacienţi au supravieţuit la 180 de zile după implantare.129 În Statele Unite este în curs de desfăşurare un studiu de legătură către transplant.

**FIGURA 56-17 Inimă artificială totală AbioCor. (Cu amabilitatea Abiomed, Danvers, MA.)**

Abiomed Total Artificial Heart

Într-un studiu sponsorizat de NHLBI, Texas Heart Institute şi Abiomed Corporation au testat în comun AbioCor TAH în speranţa că poate fi folosit în cele din urmă ca un substitut cardiac pe termen lung, un tratament pentru insuficienţa cardiacă acută şi o punte către transplant. Această pompă biventriculară este implantată ortotopic şi se bazează pe un sac membranar flexibil, acţionat hidraulic (Figura 56-17). Pompa centrifugă este antrenată de un motor cu curent continuu fără perii care se roteşte la 6000 până la 8000 rpm. Motorul este alimentat de o baterie internă, care este reîncărcată prin transmiterea transcutanată a energiei. Direcţia fluxului hidraulic poate fi inversată cu uşurinţă cu o supapă rotativă. Deoarece supapele şi pompele sunt fabricate din poliuretan, pompa este neobişnuit de silenţioasă. AbioCor a fost implantat clinic pentru prima dată în 2001, la Universitatea din Kentucky, la un pacient a cărui speranţă de viaţă era mai mică de 30 de zile. În septembrie 2006, FDA a aprobat o scutire de dispozitiv umanitar pentru TAH AbioCor, după ce a fost implantat la 14 pacienţi. Acest studiu a arătat că dispozitivul este sigur şi aduce beneficii pacienţilor cu insuficienţă cardiacă severă pentru care moartea este iminentă. După utilizarea clinică iniţială, cuşca atrială a AbioCor TAH a fost reproiectată pentru a reduce

riscul de evenimente tromboembolice. Pentru a rafina şi a îmbunătăţi în continuare această tehnologie, Abiomed va efectua un studiu post-marketing pe alţi 25 de pacienţi.

## CONCLUZIE

De la apariţia MCS în anii 1960, s-au făcut paşi mari în tehnologia dispozitivelor, selecţia pacienţilor şi managementul postoperator. MCS pe termen lung oferă perspective asupra proceselor biologice ale insuficienţei cardiace congestive şi efectele descărcării ventriculare. Noile aplicaţii, inclusiv trecerea la ameliorarea miocardică şi înlocuirea permanentă a cardiace, devin realităţi clinice. În studiile clinice, implantarea LVAD a produs rate de supravieţuire la 1 an care rivalizează cu cele obţinute cu transplantul cardiac. Rezultatele îmbunătăţite ale pacientului cu dispozitive mai noi au încurajat trimiterea mai devreme a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă avansată pentru MCS. Deşi sunt încă necesare îmbunătăţiri în mai multe domenii, MCS restabileşte un număr tot mai mare de pacienţi cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal la o viaţă productivă şi de înaltă calitate.

## REFERINȚE


Ashton, RC, Jr., Goldstein, DJ, Rose, EA şi colab. (1996). Durata suportului dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă afectează supravieţuirea transplantului. J Heart Lung Transplant, 15, 1151-1157.

Frazier, OH, Macris, MP, Myers, TJ şi colab. (1994). Supravieţuire îmbunătăţită după puntea extinsă către transplantul cardiac. Ann Thorac Surg, 57, 1416-1422.

Nishimura, M., Radovancevic, B., Odegaard, P., et al. (1996). Capacitatea de efort se recuperează lent, dar complet la pacienţii cu dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă. ASAIO J, 42(5), M568-M570.

Frazier, OH, Rose, EA, McCarthy, P., şi colab. (1995). Îmbunătăţirea mortalităţii şi reabilitarea candidaţilor la transplant trataţi cu un sistem de asistenţă ventricular stâng implantabil pe termen lung. Ann Surg, 222, 327-336.

Delgado, R., III, Radovancevic, B., Massin, EK, et al. (1998). Modificări neurohormonale după implantarea unui sistem de asistenţă ventriculară stângă. ASAIO J, 44, 299-302.

DeRose, JJ, Jr., Umana, JP, Argenziano, M., et al. (1997). Dispozitivele implantabile de asistenţă ventriculară stângă oferă o punte excelentă în ambulatoriu către transplant şi recuperare. J Am Coll Cardiol, 30, 1773-1777.

Frazier, OH şi Myers, TJ (1999). Sistemul de asistenţă al ventriculului stâng ca punte către recuperarea miocardică. Ann Thorac Surg, 68, 734-741.

Hetzer, R., Muller, J., Weng, Y., şi colab. (1999). Recuperare cardiacă în cardiomiopatia dilatativă prin descărcare cu un dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă. Ann Thorac Surg, 68, 742-749.

Loebe, M., Hennig, E., Muller, J., şi colab. (1997). Suport circulator mecanic pe termen lung ca punte către transplant, pentru recuperarea după cardiomiopatie şi pentru înlocuirea permanentă. Eur J Cardiothorac Surg, 11 (Suppl), S18-S24.

Loebe, M., Muller, J., & Hetzer, R. (1999). Asistenţă ventriculară pentru recuperarea insuficienţei cardiace. Curr Opin Cardiol, 14, 234-248.

Muller, J., Wallukat, G., Weng, YG, şi colab. (1997). Suport mecanic temporar al inimii stângi: recuperarea funcţiei cardiace la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată idiopatică în stadiu terminal. Herz, 22, 227-236.

Oz, MC, Argenziano, M., Catanese, KA, et al. (1997). Experienţă de legătură cu dispozitivele de asistenţă ventriculară stângă implantabile pe termen lung: sunt acestea o alternativă la transplant? Tiraj, 95, 1844-1852.

Torre-Amione, G., Stetson, SJ, Youker, KA şi colab. (1999). Scăderea expresiei factorului de necroză tumorală-a în miocardul uman eşuat după suport circulator mecanic: un mecanism potenţial pentru recuperarea cardiacă. Tiraj, 100, 1189-1193.

Westaby, S., Jin, XY, Katsumata, T., şi colab. (1997). Suport mecanic în cardiomiopatia dilatativă: semne de recuperare precoce a ventriculului stâng. Ann Thorac Surg, 64, 1303-1308.

Funk, D. (1991). Epidemiologia bolii cardiace în stadiu terminal. În JR Hogness, & M. VanAntwerp (Eds.), Inima artificială: prototipuri, politici şi pacienţi. Washington, DC: National Academy Press, pp. 251-261.

Gibbon, JH, Jr. (1954). Aplicarea unui aparat mecanic cardiac şi pulmonar la chirurgia cardiacă. Minn Med, 37, 171-185.

Spencer, FC, Eiseman, B., Trinkle, JK şi colab. (1965). Circulaţie asistată pentru insuficienţă cardiacă în urma intervenţiei chirurgicale intracardiace cu bypass cardiopulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg, 49, 56-73.

DeBakey, ME, Liotta, D. şi Hall, CW (1966). Bypass inimii stângi folosind o pompă de sânge implantabilă. În Comitetul pentru Traumă, Divizia de Ştiinţe Medicale, Academia Naţională de Ştiinţe, Consiliul Naţional de Cercetare (Ed.). Dispozitive mecanice pentru asistarea inimii/proceduri defectuoase ale unei conferinţe sponsorizate de Comitetul pentru Traumă, Divizia de Ştiinţe Medicale, Academia Naţională de Ştiinţe, Consiliul Naţional de Cercetare, 9 şi 10 septembrie 1964 (Publicaţia NAS-NRC nr. 1283) Washington, DC: Academia Naţională de Ştiinţe – Consiliul Naţional de Cercetare.

DeBakey, ME (1971). Pompă de bypass ventricular stâng pentru asistenţă cardiacă: experienţă clinică. Am J Cardiol, 27, 3-11.

Moulopoulos, SD, Topaz, SR şi Kolff, WJ (1962). Asistenţă extracorporală a circulaţiei şi pomparea balonului intraaortic. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 8, 85-89.

Kantrowitz, A., Tjonneland, S., Freed, PS şi colab. (1968). Experienţă clinică iniţială cu pomparea cu balon intraaortic în şoc cardiogen. JAMA, 203, 113-118.

Cooley, DA, Liotta, D., Hallman, GL, et al. (1969). Proteză cardiacă ortotopică pentru înlocuirea cardiacă în două etape. Am J Cardiol, 24, 723-730.

DeVries, WC (1988). Inima artificială permanentă: patru rapoarte de caz. JAMA, 259, 849-859.

Johnson, KE, Liska, MB, Joyce, LD, şi colab. (1992). Raport de registru. Utilizarea inimilor artificiale totale: rezumatul experienţei mondiale, 1969-1991. ASAIO J, 38(3), M486-M492.

Norman, JC, Brook, MI, Cooley, DA, et al. (1978). Susţinerea totală a circulaţiei unui pacient cu sindrom de piatră-cord post-cardiotomie de către o inimă artificială parţială (ALVAD) timp de 5 zile, urmată de transplant de inimă şi rinichi. Lancet, 1(8074), 1125-1127.

Campbell, CD, Tolitano, DJ, Weber, KT şi colab. (1988). Suport mecanic pentru insuficienta cardiaca post-cardiotomie. J Card Surg, 3, 181-191.

Pae, WE, Jr., Miller, CA şi Pierce, WS (1989). Registrul combinat pentru utilizarea clinică a pompelor mecanice de asistenţă ventriculară şi a inimii artificiale totale: al treilea raport oficial - 1988. J Heart Transplant, 8, 277-280.

Parmley, W. (1983). Insuficienţă cardiacă. În MR Rosen, & BF Hoffman (Eds.), Terapia cardiacă Boston: Martinus Nijhoff, pp. 21-44.

Shoemaker, WC, Bland, RD şi Appel, PL (1985). Terapia pacienţilor postoperatori în stare critică bazată pe predicţia rezultatului şi studiile clinice prospective. Surg Clin North Am, 65, 811-833.

Votapka, TV şi Pennington, DG (1994). Dispozitive de asistenţă circulatorie în insuficienţa cardiacă congestivă. Cardiol Clin, 12, 143-154.

Page, DL, Caulfield, JB, Kastor, JA, et al. (1971). Modificări miocardice asociate cu şoc cardiogen. N Engl J Med, 285, 133-137.

Igo, SR, Hibbs, CW, Trono, R., şi colab. (1978). Pomparea cu balon intra-aortic: teorie şi practică: experienţă cu 325 de pacienţi. Artif Organs, 2, 249-256.

Alcan, KE, Stertzer, SH, Wallsh, E., şi colab. (1984). Starea actuală a contrapulsării balonului intra-aortic în cardiologia de îngrijiri critice. Crit Care Med, 12, 489-495.

Alderman, JD, Gabliani, GI, McCabe, CH, et al. (1987). Incidenţa şi managementul ischemiei membrelor cu catetere percutanate cu balon intraaortic ghidate de sârmă. J Am Coll Cardiol, 9, 524-530.

Chen, JM, Spanier, TB, Gonzalez, JJ, et al. (1999). Supravieţuire îmbunătăţită la pacienţii cu miocardită acută folosind asistenţă ventriculară mecanică pulsatilă externă. J Heart Lung Transplant, 18, 351-357.

Shook, BJ (1993). Sistemul de suport biventricular Abiomed BVS 5000: descrierea sistemului şi rezumatul clinic. Card Surg State Art Rev, 7, 309-316.

Ciardullo, RC, Schaff, HV, Flaherty, JT, et al. (1978). Comparaţie a fluxului sanguin miocardic regional şi a metabolismului distal de o stenoză coronariană critică în inima fibrilantă în perioadele alternative de perfuzie pulsatilă şi nepulsatilă. J Thorac Cardiovasc Surg, 75, 193-205.

Gaer, JA, Shaw, AD, Wild, R., et al. (1994). Efectul bypass-ului cardiopulmonar asupra perfuziei şi funcţiei gastrointestinale. Ann Thorac Surg, 57, 371-375.

Jett, GK (1996). ABIOMED BVS 5000: experienţă şi avantaje potenţiale. Ann Thorac Surg, 61, 301-304.

Minami, K., el-Banayosy, A., Posival, H., et al. (1992). Îmbunătăţirea ratei de supravieţuire la pacienţii cu şoc cardiogen prin utilizarea dispozitivului de asistenţă ventriculară nepulsatil şi pulsatil. Int JArtif Organs, 15, 715-721.

Minami, K., Korner, MM, Vyska, K., şi colab. (1990). Efectele perfuziei pulsatile asupra nivelurilor plasmatice de catecolamine şi hemodinamicii în timpul şi după operaţiile cardiace cu bypass cardiopulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg, 99, 82-91.

Taylor, KM, Bain, WH, Davidson, KG şi colab. (1982). Studiu clinic comparativ al perfuziei pulsatile şi non-pulsatile la 350 de pacienţi consecutivi. Thorax, 37, 324-330.

Dixon, CM, & Magovern, GJ (1982). Evaluarea Biopompei pentru suport cardiac pe termen lung fără heparinizare. J Extracorp Technol, 14, 331.

De Robertis, F., Rogers, P., Amrani, M., et al. (2008). Punct de decizie cu ajutorul dispozitivului de asistenţă ventriculară pe termen scurt Levitronix CentriMag. J Heart Lung Transplant, 27, 474-478.

Dixon, SR, Henriques, JP, Mauri, L., et al. (2009). Un studiu prospectiv de fezabilitate care investighează utilizarea sistemului Impella 2.5 la pacienţii supuşi unei intervenţii coronariene percutanate cu risc ridicat (procesul PROTECT I): experienţă iniţială în SUA. JACC Cardiovasc Interv, 2, 91-96.

Bank, AJ, Mir, SH, Nguyen, DQ şi colab. (2000). Efectele dispozitivelor de asistenţă ventriculară stângă asupra rezultatelor la pacienţii supuşi unui transplant de inimă. Ann Thorac Surg, 69, 1369-1374.

Frazier, OH, Benedict, CR, Radovancevic, B., et al. (1996). Îmbunătăţirea funcţiei ventriculare stângi după descărcarea cronică a ventriculului stâng. Ann Thorac Surg, 62, 675-681.

Miller, LW, Pagani, FD, Russell, SD şi colab. (2007). Utilizarea unui dispozitiv cu flux continuu la pacienţii care aşteaptă transplantul cardiac. N Engl J Med, 357, 885-896.

Farrar, DJ, Hill, JD, Gray, LA, Jr. şi colab. (1988). Ventriculii protetici heterotopici ca punte către transplantul cardiac: un studiu multicentric pe 29 de pacienţi. N Engl J Med, 318, 333-340.

Pae, WE, Jr., Rosenberg, G., Donachy, JH, et al. (1980). Asistenţă circulatorie mecanică pentru şoc cardiogen postoperator: o experienţă de trei ani. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 26, 256-261.

Farrar, DJ şi Litwak, P. (1991). 100 de supravieţuitori VAD. Bătăile inimii lui Thoratec, 5, 1.

Pennington, DG, McBride, LR, Swartz, MT, şi colab. (1989). Utilizarea dispozitivului de asistenţă ventriculară Pierce-Donachy la pacienţii cu şoc cardiogen după operaţii cardiace. Ann Thorac Surg, 47, 130-135.

Arabia, FA, Smith, RG, Rose, DS, et al. (1996). Ratele de succes ale dispozitivelor de asistenţă circulatorie pe termen lung utilizate în prezent pentru transplantul de punte către inimă. ASAIO J, 42(5), M542-M546.

Farrar, DJ şi Hill, JD (1993). Suport univentricular şi biventricular Thoratec VAD ca punte către transplant. Ann Thorac Surg, 55, 276-282.

Olsen, DB (1992). Organe artificiale ale viitorului. ASAIO J, 38(3), M134-M138.

Arabia, FA, Copeland, JG, Smith, RG, et al. (1998). Infecţii cu inima artificială totală CardioWest. ASAIO J, 44(5), M336-M339.

Arabia, FA, Copeland, JG, Smith, RG, et al. (1999). Inima artificială totală CardioWest: un studiu retrospectiv controlat. Artif Organs, 23, 204-207.

Copeland, JG, Levinson, MM, Smith, R., şi colab. (1986). Inima artificială totală ca punte către transplant: un raport de două cazuri. JAMA, 256, 2991-2995.

Copeland, JG, Smith, RG, Arabia, FA, et al. (2004). Înlocuirea cardiacă cu o inimă artificială totală ca punte către transplant. N Engl J Med, 351, 859-867.

Slepian, MJ, Smith, RG şi Copeland, JG (2006). Inima artificială totală SynCardia CardioWest™. În KL Baughman şi WA Baumgartner (eds.). Tratamentul bolilor cardiace avansate. New York: Taylor & Francis, pp. 473-490.

Shinn, JA şi Oyer, PE (1993). Sistemul de asistenţă ventriculară Novacor. În SJ Qual (Ed.), Asistenţă mecanică cardiacă dincolo de pomparea cu balon. St. Louis: Mosby, p. 99.

McCarthy, PM, Portner, PM, Tobler, HG şi colab. (1991). Experienţa clinică cu sistemul de asistenţă ventriculară Novacor: punte către transplant şi trecerea la aplicarea permanentă. J Thorac Cardiovasc Surg, 102, 578-586.

Portner, PM, Oyer, PE, Pennington, DG şi colab. (1989). Sistem electric implantabil de asistenţă ventriculară stângă: punte către transplant şi viitor. Ann Thorac Surg, 47, 142-150.

Robbins, RC, Kown, MH, Portner, PM şi colab. (2001). Sistemul de asistenţă ventricular stâng novacor total implantabil. Ann Thorac Surg, 71(3 Suppl), S162-S165.

Rogers, JG, Butler, J., Lansman, SL, et al. (2007). Suport circulator mecanic cronic pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă dependenţi de inotropi care nu sunt candidaţi la transplant: rezultatele studiului INTrEPID. J Am Coll Cardiol, 50, 741-747.

Rose, EA, Levin, HR, Oz, MC şi colab. (1994). Suport circulator artificial cu suprafeţe interioare texturate: o abordare contraintuitivă pentru reducerea la minimum a tromboembolismului. Tiraj, 90(5 Pt 2), II87-II91.

Frazier, OH, Duncan, JM, Radovancevic, B., et al. (1992). O punte de succes către transplantul de inimă cu un nou dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă. J Heart Lung Transplant, 11(3 Pt 1), 530-537.

Frazier, OH, Rose, EA, Macmanus, Q., şi colab. (1992). Evaluare clinică multicentrică a dispozitivului de asistenţă pentru ventricul stâng HeartMate 1000 IP. Ann Thorac Surg, 53, 1080-1090.

Frazier, OH, Rose, EA, Oz, MC, et al. (2001). Evaluarea clinică multicentrică a sistemului de asistenţă electrică ventriculară stângă cu ventilaţie HeartMate la pacienţii care aşteaptă transplantul de inimă. J Thorac Cardiovasc Surg, 122, 1186-1195.

Rose, EA, Gelijns, AC, Moskowitz, AJ şi colab. (2001). Asistenţă mecanică pe termen lung a ventriculului stâng pentru insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. N Engl J Med, 345, 1435-1443.

Griffith, BP, Kormos, RL, Borovetz, HS şi colab. (2001). Sistemul de asistenţă pentru ventricul stâng HeartMate II: de la concept până la prima utilizare clinică. Ann Thorac Surg, 71(3 Suppl), S116-S120.

Slaughter, MS, Tsui, SS, El-Banayosy, A., şi colab. (2007). Rezultatele unui studiu clinic multicentric cu dispozitivul de asistenţă ventricular implantabil Thoratec. J Thorac Cardiovasc Surg, 133, 1573-1580.

72a. Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente. Thoratec HeartMate II LVAS: P060040/S005. 22 februarie 2010. Disponibil la: http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedical-Procedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm201473. htm. Accesat 20 iulie 2010.

72b. Slaughter, MS, Rogers, JG, Milano, CA, şi colab. (2009). Insuficienţă cardiacă avansată tratată cu dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă cu flux continuu. N Engl J Med, 361, 22412251.

Mehta, SM, Aufiero, TX, Pae, WE, Jr., et al. (1995). Registrul combinat pentru utilizarea clinică a pompelor mecanice de asistenţă ventriculară şi a inimii artificiale totale în legătură cu transplantul de inimă: al şaselea raport oficial-1994. J Heart Lung Transplant, 14, 585-593.

Quaini, E., Pavie, A., Chieco, S., et al. (1997). Registrul european Concerted Action „Heart" privind aplicarea clinică a sistemelor mecanice de suport circulator: punte către transplant. Comitetul ştiinţific al registrului. Eur J Cardiothorac Surg, 11, 182-188.

Livingston, ER, Fisher, CA, Bibidakis, EJ, et al. (1996). Activarea crescută a sistemelor de coagulare şi fibrinolitic duce la complicaţii hemoragice în timpul implantării de asistare a ventriculului stâng. Circulation, 94(9 Suppl), II-227-II-234.

Wegner, JA, DiNardo, JA, Arabia, FA, et al. (2000). Pierderea de sânge şi cerinţele de transfuzie la pacienţii implantaţi cu un dispozitiv mecanic de suport circulator supuşi transplantului cardiac. J Heart Lung Transplant, 19, 504-506.

Holman, WL, Murrah, CP, Ferguson, ER şi colab. (1996). Infecţii în timpul suportului circulator extins: Universitatea din Alabama la Birmingham experienţă 1989 până în 1994. Ann Thorac Surg, 61, 366-371.

Johnson, KE, Prieto, M., Joyce, LD, et al. (1992). Rezumatul utilizării clinice a inimii artificiale totale Symbion: un raport de registru. J Heart Lung Transplant, 11(1 Pt 1), 103-116.

Moroney, DA şi Vaca, KJ (1995). Complicaţii infecţioase asociate cu dispozitivele de asistenţă ventriculară. Am J Crit Care, 4, 204-209.

Herrmann, M., Weyand, M., Greshake, B., şi colab. (1997). Infecţia cu dispozitivul de asistenţă ventriculară stângă este asociată cu o mortalitate crescută, dar nu este o contraindicaţie pentru transplant. Circulation, 95, 814-817.

McBride, LR, Swartz, MT, Reedy, JE, et al. (1991). Infecţii legate de dispozitiv la pacienţii suportaţi cu dispozitive mecanice de suport circulator mai mult de 30 de zile. ASAIO Trans, 37(3), M258-M259.

McCarthy, PM, Schmitt, SK, Vargo, RL şi colab. (1996). Infecţii LVAD implantabile: implicaţii pentru utilizarea permanentă a dispozitivului. Ann Thorac Surg, 61, 359-365.

Springer, WE, Wasler, A., Radovancevic, B., et al. (1996). Analiza retrospectivă a infecţiei la pacienţii supuşi suportului cu sisteme de asistenţă ventriculară stângă. ASAIO J, 42(5), M763-M765.

Lietz, K., Long, JW, Kfoury, AG, şi colab. (2007). Rezultatele implantării dispozitivului de asistare a ventriculului stâng ca terapie de destinaţie în era post-REMATCH: implicaţii pentru selecţia pacienţilor. Circulation, 116, 497-505.

Birks, EJ, Tansley, PD, Hardy, J., şi colab. (2006). Dispozitiv de asistare a ventriculului stâng şi terapie medicamentoasă pentru inversarea insuficienţei cardiace. N Engl J Med, 355, 1873-1884.

Frazier, OH, Gemmato, C., Myers, TJ, şi colab. (2007). Experienţă clinică iniţială cu dispozitivul de asistenţă pentru ventricul stâng cu flux axial HeartMate II. Tex Heart Inst J, 34, 275-281.

Pennington, DG, McBride, LR, Peigh, PS şi colab. (1994). Opt ani de experienţă cu trecerea la transplantul cardiac. J Thorac Cardiovasc Surg, 107, 472-480.

Dasse, KA, Frazier, OH, Lesniak, JM, et al. (1992). Răspunsuri clinice la asistenţa ventriculară versus transplant într-o serie de poduri către pacienţii cu transplant. ASAIO J, 38(3), M622-M626.

Mancini, DM, Beniaminovitz, A., Levin, H., şi colab. (1998). Incidenţa scăzută a recuperării miocardice după implantarea dispozitivului de asistare a ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 98, 2383-2389.

Muller, J., Wallukat, G., Weng, YG, şi colab. (1997). Înţărcarea de la suport cardiac mecanic la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circulation, 96, 542-549.

Razeghi, P., Mukhopadhyay, M., Myers, TJ, et al. (2001). Expresia factorului de necroză a tumorii miocardice-a nu se corelează cu indicii clinici ai insuficienţei cardiace la pacienţii cu suport de dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă. Ann Thorac Surg, 72, 2044-2050.

Zafeiridis, A., Jeevanandam, V., Houser, SR, et al. (1998). Regresia hipertrofiei celulare după suportul dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. Circulation, 98, 656-662.

Rivello, HG, Meckert, PC, Vigliano, C., et al. (2001). Dimensiunea nucleară a miocitelor cardiace şi starea de ploidie scad după suport mecanic. Cardiovasc Pathol, 10(2), 53-57.

McCarthy, PM, Nakatani, S., Vargo, R., et al. (1995). Modificări histologice structurale şi ventriculare stângi după inserţia LVAD implantabilă. Ann Thorac Surg, 59, 609-613.

Scheinin, SA, Capek, P., Radovancevic, B., et al. (1992). Efectul suportului prelungit al ventriculului stâng asupra histopatologiei miocardice la pacienţii cu cardiomiopatie în stadiu terminal. ASAIO J, 38(3), M271-M274.

Bruckner, BA, Stetson, SJ, Farmer, JA, et al. (2000). Implicaţiile pentru recuperarea cardiacă a dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă sprijină conţinutul de colagen miocardic. Am J Surg, 180, 498-501.

Bruckner, BA, Stetson, SJ, Perez-Verdia, A., et al. (2001). Regresia fibrozei şi hipertrofiei în miocardul defectuos după suport circulator mecanic. J Heart Lung Transplant, 20, 457-464.

Narula, J., Pandey, P., Arbustini, E., et al. (1999). Apoptoza în insuficienţa cardiacă: eliberarea citocromului c din mitocondrii şi activarea caspazei-3 în cardiomiopatia umană. Proc Natl Acad Sci USA, 96, 8144-8149.

Bartling, B., Milting, H., Schumann, H., şi colab. (1999). Expresia genei miocardice a regulatorilor apoptozei miocitelor şi homeostaziei calciului miocitelor în timpul descărcării hemodinamice prin dispozitive de asistenţă ventriculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. Circulaţie, 100(19 Suppl), II216-II223.

Uray, IP, Connelly, JH, Frazier, O., et al. (2001). Expresie alterată a receptorilor tirozin kinazei Her2/neu şi GP130 după plasarea dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă (LVAD) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Heart Lung Transplant, 20, 210.

Francis, GS, Anwar, F., Bank, AJ, şi colab. (1999). Apoptoza, Bcl-2 şi antigenul nuclear celular în proliferare în inima umană în deficienţă: observaţii făcute după implantarea dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. J Card Fail, 5, 308-315.

Beltrami, AP, Urbanek, K., Kajstura, J., et al. (2001). Dovezi că miocitele cardiace umane se divid după infarctul miocardic. N Engl J Med, 344, 1750-1757.

Depre, C. şi Taegtmeyer, H. (2000). Aspecte metabolice ale supravieţuirii celulare programate şi ale morţii celulare în inimă. Cardiovasc Res, 45, 538-548.

Bozkurt, B., Torre-Amione, G., Warren, MS, et al. (2001). Rezultatele terapiei ţintite cu factor de necroză antitumorală cu etanercept (ENBREL) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Circulation, 103, 1044-1047.

Anker, SD şi Coats, AJ (2002). Cum să RECUPEREȚI de la RENAŞTERE? Semnificaţia rezultatelor RECOVER, RENASANCE, RENEWAL şi ATACH. Int J Cardiol, 86(2-3), 123-130.

Chung, ES, Packer, M., Lo, KH, et al. (2003). Studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu infliximab, un anticorp monoclonal himeric la factorul de necroză tumorală-a, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă: rezultatele studiului Terapia anti-TNF împotriva insuficienţei cardiace congestive (ATTACH). Circulation, 107, 31333140.

Depre, C., Shipley, GL, Chen, W., şi colab. (1998). Inima descărcată in vivo reproduce expresia genei fetale a hipertrofiei cardiace. Nat Med, 4, 1269-1275.

Aquila-Pastir, LA, McCarthy, PM, Smedira, NG, et al. (2001). Descărcarea mecanică scade expresia beta-tubulinei în inima umană defectuoasă. J Heart Lung Transplant, 20, 211.

Baba, HA, Grabellus, F., August, C., et al. (2000). Inversarea expresiei metalotioneinei este diferită în întregul miocard uman după suport mecanic prelungit ventricular stâng. J Heart Lung Transplant, 19, 668-674.

Stetson, SJ, Perez-Verdia, A., Vatta, M., et al. (2001). Structura miocardică îmbunătăţită în urma suportului LVAD: efectul descarcării asupra expresiei distrofinei. J Heart Lung Transplant, 20, 240.

Dipla, K., Mattiello, JA, Jeevandam, V., et al. (1998). Recuperarea miocitelor după suport circulator mecanic la oameni cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. Circulation, 97, 2316-2322.

Ogletree-Hughes, ML, Stull, LB, Sweet, WE şi colab. (2001). Descărcarea mecanică restabileşte reacţia p-adrenergică şi inversează reglarea scăderii receptorilor în inima umană defectuoasă. Circulation, 104, 881-886.

Heerdt, PM, Holmes, JW, Cai, B., et al. (2000). Descărcarea cronică de către dispozitivul de asistenţă ventriculară stângă inversează disfuncţia contractilă şi modifică expresia genelor în insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. Circulation, 102, 2713-2719.

Ritter, M., Su, Z., Xu, S., şi colab. (2000). Descărcarea cardiacă modifică contractilitatea şi homeostazia calciului în miocitele ventriculare. J Mol Cell Cardiol, 32, 577-584.

Khan, T., Okerberg, K., Hernandez, A., şi colab. (2001). Evaluarea recuperării miocardice folosind ecocardiografie de stres cu dobutamina la pacienţii cu LVAD. J Heart Lung Transplant, 20, 202-203.

Grady, KL, Meyer, P., Mattea, A., et al. (2001). Îmbunătăţirea calităţii vieţii - 2 săptămâni după implantarea dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. JHeartLung Transplant, 20, 657-669.

Moskowitz, AJ, Weinberg, AD, Oz, MC, et al. (1997). Calitatea vieţii cu un dispozitiv de asistenţă ventricular stâng implantat. Ann Thorac Surg, 64, 1764-1769.

Dew, MA, Kormos, RL, Winowich, S., et al. (1999). Rezultatele calităţii vieţii la pacienţii cu sistemul de asistenţă al ventriculului stâng şi la pacienţii ambulatori. ASAIO J, 45, 218-225.

Morales, DL, Catanese, KA, Helman, DN, et al. (2000). Experienţă de şase ani în îngrijirea a patruzeci şi patru de pacienţi cu un dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă la domiciliu: sigur, economic, necesar. J Thorac Cardiovasc Surg, 119, 251-259.

Macris, MP, Parnis, SM, Frazier, OH, şi colab. (1997). Dezvoltarea unui sistem de asistenţă ventricular implantabil. Ann Thorac Surg, 63, 367-370.

Parnis, SM, Conger, JL, Fuqua, JM, Jr., şi colab. (1997). Progrese în dezvoltarea unui sistem de asistenţă ventriculară cu pompa de sânge cu flux axial alimentat transcutanat. ASAIO J, 43(5), M576-M580.

Westaby, S., Katsumata, T., Houel, R., et al. (1998). Inima Jarvik 2000: potenţial pentru recuperarea miocitelor. Circulaţie, 98, 1568-1574.

DeBakey, ME (1999). Un dispozitiv implantabil miniatural de asistenţă ventriculară cu flux axial. Ann Thorac Surg, 68, 637-640.

Kawahito, K., Benkowski, R., Otsubo, S., et al. (1996). Evaluarea ex vivo a dispozitivului de asistenţă ventriculară cu flux axial NASA/DeBakey: rezultatele unui test de screening de 2 săptămâni. ASAIO J, 42(5), M754-M757.

Kawahito, K., Damm, G., Benkowski, R., et al. (1996). Evaluarea ex vivo de fază 1 a dispozitivului de asistenţă ventriculară cu flux axial DeBakey/NASA. Artif Organs, 20, 47-52.

Wieselthaler, GM, Schima, H., Hiesmayr, M., et al. (2000). Prima experienţă clinică cu pompa DeBakey VAD cu flux axial continuu pentru puntea către transplant. Circulation, 101, 356-359.

Wieselthaler, GM, Schima, H., Lassnigg, A., et al. (1999). [Pompa de flux axial DeBakey VAD: prima experienţă clinică cu o nouă generaţie de pompe de sânge implantabile, nepulsabile, pentru sprijin pe termen lung înainte de transplant]. Wien Klin Wochenschr, 111, 629-635.

Slaughter, MS, Sobieski, MA, II, Tamez, D., et al. (2009). Dispozitiv miniatural de asistenţă ventriculară cu flux axial HeartWare: proiectare şi test iniţial de fezabilitate. Tex Heart Inst J, 36, 12-16.

Datele prezentate la Cleveland Clinic 21st Century Treatment of Heart Failure: Synchronizing Surgical and Medical Therapies for Better Outcomes. 18 octombrie; Cleveland, Ohio. 2008.

CAPITOLUL 57

# Exerciţii în insuficienţă cardiacă

William E. Kraus

Până la mijlocul anilor 1970, testele de efort nu au fost efectuate în mod obişnuit la pacienţii cu insuficienţă cardiacă din cauza preocupărilor legate de exacerbarea simptomelor, potenţiale efecte dăunătoare asupra funcţiei ventriculare şi posibilitatea aritmiilor cardiace severe şi a stopării. Din motive similare, antrenamentul la pacienţii cu insuficienţă cardiacă a fost ocolit în mod activ. La sfârşitul anilor 1970, studiile au început să demonstreze că testele de efort şi antrenamentul sunt sigure în această populaţie.1 În acelaşi timp, anchetatorii au remarcat o corelaţie slabă între funcţia ventriculară de repaus şi capacitatea de efort. Cu toate acestea, efectele antrenamentului fizic asupra simptomelor şi rezultatelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă au rămas necunoscute de mulţi ani.

Intoleranţa la efort, care este definită ca capacitatea redusă de a efectua activităţi care implică mişcare dinamică din cauza simptomelor de dispnee sau oboseală, este cel mai

frecvent simptom clinic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Originea intoleranţei la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este multifactorială. Numeroase investigaţii au identificat mecanisme potenţiale pentru a explica sursa intoleranţei la efort. În acest capitol, trecem în revistă mecanismele potenţiale care stau la baza intoleranţei la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi discutăm complexităţile testării şi antrenamentului la efort, cu accent pe studiile care au demonstrat eficacitatea antrenamentului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. capacitatea este creşterea frecvenţei cardiace asociată cu o creştere a volumului de muncă; creşterea diferenţei de oxigen arteriovenos şi a volumului sistologic (volumul diastolic al VS înmulţit cu fracţia de ejecţie) contribuie relativ puţin. Creşterile volumului vascular sunt realizate atât prin utilizarea mecanismului Frank-Starling pentru a creşte volumul diastolic final al VS, cât şi prin golirea VS mai completă pentru a reduce volumul sistolic final. Ventriculii au rezervă inotropă; atunci când aceasta este cuplată cu vasodilataţia periferică în timpul efortului, există un grad mai mare de golire ventriculară. Vârsta, sexul, profilul genetic şi nivelul de condiţionare pot afecta una sau mai multe componente ale determinanţilor capacităţii maxime de efort5.

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, reducerea capacităţii funcţionale de efort pare să rezulte dintr-o combinaţie complicată de deficienţe ale mecanismelor centrale şi periferice, inclusiv tulburări ale debitului cardiac şi fluxului sanguin către muşchiul scheletic, scăderea perfuziei la muşchiul scheletic activ ca urmare a scăderii densităţii capilare şi anomalii intrinseci la pacienţii cu insuficienţă cardiacă scheletică, muşchi scheletici şi repaus secundar. Funcţia sistolică a VS, volumul vascular creşte de obicei doar modest în timpul efortului, din cauza capacităţii tocite de a creşte atât preîncărcarea VS, cât şi fracţia de ejecţie.9

Capacitatea redusă de a creşte volumul diastolic al VS este explicată de mecanismul Frank-Starling: faptul că VS deja dilatat funcţionează aproape de volumul său maxim şi, astfel, şi-a epuizat cea mai mare parte din rezerva de preîncărcare. Eşecul de a creşte golirea sistolică a VS şi, prin urmare, de a creşte fracţia de ejecţie a VS, rezultă dintr-o combinaţie de contractilitate intrinsecă afectată, reacţie p-adrenergică redusă, rezistenţă vasculară sistemică crescută cauzată de activitatea crescută a sistemului simpatic şi renină-angiotensină-aldosteron şi un răspuns tocit la efortul arterial periferic unele periferice. vasoconstricţia poate fi, de asemenea, asociată cu modificări ale pH-ului muscular şi cu acumularea de metaboliţi. La pacienţii cu cardiomiopatie ischemică, volumul stroke poate scădea în timpul efortului dacă ischemia miocardică se dezvoltă ca urmare a

Circulaţia periferică

Utilizarea O2 (Qo2)

Circulaţia pulmonară

SV

Producţia de CO2 (Qco2)

'HR

CO = SV X HR

**Exerciţii în insuficienţă cardiacă**

**FIGURA 57-1 Celulele stem pluripotente din diferite surse pot fi extinse in vitro şi diferenţiate în celule progenitoare cardiace şi tipuri de celule cardiace mature, permiţând astfel terapia de înlocuire celulară sau ingineria tisulară. CPC, Celulă progenitoare cardiacă; ESC, celulă stem embrionară; celula iPS, celulă stem pluripotentă indusă; PSC, celulă stem partenogenetică; SGSC, celula stem spermatogonială. (De la Wollert, KC şi Drexler, HC (2010). Terapia celulară pentru tratamentul bolii coronariene: o evaluare critică. Nat. Rev. Cardiol. 7, 204-215).**

Vo2 = A(a - v)o2 X HR X LVEDV X EF

Puls O2 = Vo2/HR = A(a - v)o2 X LVEDV X EF

Surogat pentru factorii SV Central

Capacitatea de transport a oxigenului a sângelui şi
a factorilor periferici (muşchii scheletici).

**FIGURA 57-2 Ecuaţia Fick pentru consumul de oxigen (V02). V02 = diferenta de oxigen arteriovenos * debit cardiac; debitul cardiac reprezintă frecvenţa cardiacă (HR) * volumul telediastolic al ventriculului stâng (LVEDV) * fracţia de ejecţie (FE). Relaţia poate fi transformată pentru a arăta că pulsul O2 (V02/HR) este un surogat pentru volumul vascular, dacă se presupune că diferenţa de oxigen arteriovenoasă este constantă (LVEDV * EF). Diferenţa de oxigen arteriovenos reprezintă capacitatea de transport a oxigenului a sângelui (de exemplu, hemoglobina, volumul globulelor roşii) şi factorii musculari scheletici periferici.**

cerere excesivă de oxigen miocardic. Insuficienţa mitrală este adesea prezentă în timpul efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolică, ca urmare a dilatării inelului mitral.11 O astfel de insuficienţă mitrală legată de efort reduce volumul vascular cerebral, dar poate fi atenuată cu vasodilatatoare şi diuretice.11 Astfel, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, debitul cardiac este mărit în primul rând de limitarea ritmului cardiac, nu prin creşterea volumului cardiac, nu prin creşterea volumului cardiac. anterior. În timp ce frecvenţa cardiacă maximă este de obicei redusă doar uşor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, tocirea rezervei de frecvenţă cardiacă (adică, gradul de creştere a frecvenţei cardiace peste valorile de repaus) poate fi redusă substanţial prin terapiile standard curente pentru insuficienţa cardiacă, cum ar fi blocantele p-adrenergice şi stimularea cu două camere. Incompetenţa cronotropă care rezultă din astfel de efecte asupra testării acute de efort a fost explorată, dar nu se ştie dacă influenţează dobândirea unui răspuns la antrenament.

Periferic

Măsurile funcţiei hemodinamice centrale, cum ar fi presiunile de umplere (de exemplu, presiunea diastolică a VS), nu explică în mod substanţial intoleranţa la efort experimentată de majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. cum ar fi capilaritatea, tipul de fibre, capacitatea oxidativă şi funcţia canalului (vezi Duscha şi asociaţii8 pentru revizuire; Figura 57-3, A). Mecanismele periferice explică intoleranţa la efort în insuficienţa cardiacă în mai multe moduri: (1) Corelaţia dintre capacitatea de efort şi măsurarea funcţiei sistolice VS este slabă,3-13 şi (2) îmbunătăţirile hemodinamice centrale pot apărea imediat cu terapia farmacologică, dar nu se traduc în îmbunătăţiri corespunzătoare ale capacităţii de efort, care sunt întârziate cu săptămâni sau luni, dacă acestea apar la toate acestea. blocul periferic în traducerea îmbunătăţirilor acute ale debitului cardiac în absorbţia şi utilizarea crescută a oxigenului în muşchi. Poate că o îmbunătăţire simptomatică a insuficienţei cardiace are ca rezultat creşterea activităţii fizice şi a exerciţiilor fizice care duc la ameliorarea blocului periferic, iar îmbunătăţirea translaţiei creşterilor terapeutice ale debitului cardiac se traduc prin creşteri ale toleranţei la efort (vezi Figura 57-3, B).

Fluxul de sânge

În general, pacienţii cu insuficienţă cardiacă au scăderea fluxului sanguin către periferie, deoarece debitul cardiac este scăzut. Cu toate acestea, până la 26% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă au un flux sanguin periferic normal.16 Fluxul sanguin muscular creşte

în mod normal în timpul efortului; la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, acest lucru nu se întâmplă, în mare parte din cauza unei anomalii a vasodilataţiei periferice.17 La sfârşitul anilor 1960, capacitatea vasodilatatoare periferică s-a dovedit a fi afectată ca răspuns la o provocare ischemică (hiperemie post-ocluzie).18 Zelis şi colegii18-20 au demonstrat că fluxul sanguin antebraţului a fost redus, iar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă prezentă în timpul repausului şi la efort a fost redus fluxul de sânge la antebraţ, iar răspunsul la acest răspuns anormal la insuficienţă cardiacă a fost redus la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. o varietate de stimuli, inclusiv exerciţii izotonice şi izometrice, blocare adrenergică, ischemie şi vasodilataţie arterială directă.

Studii mai recente au demonstrat că la astfel de pacienţi, rezistenţa vasculară a piciorului nu reuşeşte să scadă în mod normal în timpul efortului21,22. Această afectare a capacităţii vasodilatatoare a fost atribuită stimulării simpatice excesive, care provoacă vasoconstricţie, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron plasmatic, niveluri excesive de endoteline, adăugării tuturor acestor combinaţii4, sau rigidităţii vasculare. peretele secundar creşterii conţinutului de sodiu vascular poate afecta vasodilataţia adecvată. Această constatare este susţinută de

CH 57

Genetica ►

(genotipuri)

(Hemoddinamica centrala)

Creşterea impulsului neuroumoral (axa ACE, alţi mediatori) [spillover norepinephrine [Ang II, alte citokine]

Scăderea perfuziei periferice
şi nepotrivirea perfuziei
[Perfuzie periferică]

Creştere reactivă a densităţii capilare, NO [SkM capilar, NO activitate]

Disfuncţie de cuplare EC
(canal de calciu?)
[SkM Ca2+ Metabolism]

Modificarea tipului de fibre
musculare scheletice
[tipul şi metabolismul fibrei SkM]

Deantrenarea

[Vârf VO2]

Cheie:

Răspunsuri fiziopatologice

[Măsuri mecanice]

INSULT MIOCARDIC ŞI DISFUNCŢIE VS: CO T

**FIGURA 57-3 Intoleranţa la efort şi antrenamentul în insuficienţă cardiacă. A, Model de intoleranţă la efort în insuficienţa cardiacă. Disfuncţia sistolică a ventriculului stâng (LV), indusă de injurie miocardică (de exemplu, infarct miocardic sau miocardită) şi scăderea debitului cardiac, poate afecta toleranţa la efort. Răspunsurile fiziopatologice la fiecare pas sunt reprezentate cu caractere mari, iar mecanismele corespunzătoare sunt reprezentate cu caractere mici între paranteze. B, Modelul modului în care antrenamentul fizic ar putea atenua intoleranţa la efort în insuficienţa cardiacă. Acest model este similar cu cel prezentat în A: în anumite momente, antrenamentul fizic s-a dovedit că induce un răspuns fiziologic care ar putea bloca progresia către intoleranţa simptomatică la efort; aceste puncte sunt afişate cu săgeţi cu cap plat. ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; Ang III,**

**angiotensină III; EC, excitaţie-contracţie; NO, oxid nitric; SkM, muşchiul scheletic; Vo2, consum de oxigen.**

observaţiile că membranele bazale capilare pot fi îngroşate în insuficienţa cardiacă25 şi că răspunsul vascular este îmbunătăţit parţial prin terapia diuretică.26 Sa demonstrat că inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) normalizează vasodilataţia afectată după administrarea cronică (dar nu pe termen scurt).15-27. ipoteza „decondiţionării vasculare" sugerează că capacitatea vasodilatatoare anormală este legată de decondiţionare şi că antrenamentul localizat al unui membru specific poate îmbunătăţi răspunsul vasodilatator în insuficienţa cardiacă.28-29.

Modificări intrinseci ale muşchilor scheletici (vezi capitolul 19)

În insuficienţa cardiacă, metabolismul anaerob, ca urmare a anomaliilor intrinseci ale muşchilor scheletici, apare în timpul efortului şi este o corelaţie importantă a intoleranţei la efort. Studiile anterioare cu imagistica prin rezonanţă magnetică cu fosfor-31 au demonstrat că metabolismul anaerob precoce are loc independent de fluxul sanguin muscular redus şi pare a fi un răspuns sistemic, nelimitat la muşchii care ar fi în mod normal utilizaţi în timpul exerciţiului. Alte modificări ale muşchilor scheletici includ atrofia fibrelor, pierderea fibrelor oxidative de tip I cu o creştere a fibrelor glicolitice de tip Ilb,32-34 şi modificări ale densităţii mitocondriale şi ale enzimelor. Modificările fibrelor pot reduce performanţa musculară şi pot provoca oboseală timpurie.

În plus, caracteristicile muşchilor scheletici au ramificaţii importante asupra utilizării substratului şi a oxigenului în timpul exerciţiilor fizice. De asemenea, s-a demonstrat că izoformele miozinei de tip I ale lanţului greu sunt scăzute şi sunt legate de consumul maxim de oxigen (Vo2) în insuficienţa cardiacă. (3-hidroxil coenzima A dehidrogenaza) sunt scăzute. Sullivan şi asociaţii35 au găsit relaţii inverse între activitatea enzimelor oxidative şi acumularea de lactat din sânge în timpul exerciţiului sub maximal. Drexler şi colegii34 au demonstrat o relaţie strânsă între oxidaza citocromului c, densitatea volumului mitocondrial sau densitatea suprafeţei cristei şi Vo2 maxim. Mai recent, Hambrecht şi colegii36 au stabilit că la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, densitatea de volum a activităţii citocromului c oxidazei, care este redusă cu 45%, ar putea fi crescută cu activitatea fizică. Duscha şi asociaţii37 au demonstrat, de asemenea, o scădere a densităţii capilare. Împreună, aceste descoperiri sugerează că aberaţiile intrinseci ale muşchilor scheletici pot contribui la extracţia anormală a oxigenului sau la livrarea şi utilizarea substratului şi pot limita şi mai mult toleranţa la efort în insuficienţa cardiacă.

Disfuncţie endotelială (vezi capitolul 17)

Endoteliul vascular eliberează substanţe vasoactive care joacă un rol important de reglare a tonusului vasomotor periferic. Factorii vasodilatatori şi vasoconstrictori - inclusiv oxidul

nitric, endotelinele şi prostaglandinele derivate din endoteliu - sunt eliberaţi ca răspuns la diverşi stimuli chimici, farmacologici şi de efort. Un rol esenţial al endoteliului în coordonarea perfuziei tisulare a fost recunoscut în insuficienţa cardiacă. Studiile au demonstrat că vasodilataţia dependentă de endoteliu este afectată în insuficienţa cardiacă, manifestată printr-o reducere a eliberării de oxid nitric ca răspuns la acetilcolină.38-40 Eliberarea de oxid nitric, un mediator important al vasodilataţiei dependente de flux, este în mod normal stimulată de efort, dar pare a fi atenuată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Acest lucru poate contribui la reducerea vasodilataţiei periferice şi a perfuziei tisulare. Fluxul sanguin în timpul hiperemiei reactive sau exerciţiului este redus ca răspuns la blocarea sintezei de oxid nitric.41-43 L-Arginina (un precursor de oxid nitric) îmbunătăţeşte vasodilataţia anormală ca răspuns la acetilcolină sau la un stimul ischemic în insuficienţa cardiacă. Aceste observaţii sunt în concordanţă cu conceptul că afectarea funcţiei endoteliale contribuie la reducerea capacităţii vasodilatatoare în insuficienţa cardiacă.44 Severitatea deteriorării vasodilataţiei dependente de endoteliu este corelată cu gradul de intoleranţă la efort şi severitatea clasei New York Heart Association (NYHA). Vasodilataţia dependentă de endoteliu a vasculaturii muşchilor scheletici.44-46 De interes este faptul că exerciţiul unor grupe musculare specifice, cum ar fi cei ai extremităţii inferioare, îmbunătăţeşte sistemic funcţia endotelială. După cum sa menţionat, aberaţia proprietăţilor intrinseci a muşchilor scheletici este de origine sistemică. Este de imaginat că această aberaţie este legată de anomalii sistemice în metabolismul oxidului nitric în insuficienţa cardiacă şi poate sta la baza puterii exerciţiului de a inversa aceste defecte (vezi Figura 57-3, A şi B).

Activare Ergoreflex (vezi capitolul 16)

Un semnal proventilator specific care decurge din exercitarea muşchilor, inclusiv muşchii respiratori, poate fi îmbunătăţit în mod anormal în insuficienţa cardiacă.47-48 Ergoreceptorii sunt receptori aferenţi intramusculari care sunt sensibili la modificările metabolice din muşchiul scheletic. Acidoza, atunci când este prezentă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, poate sensibiliza aceşti ergoreceptori pentru a le spori activitatea. Hiperactivitatea Ergoreflex poate fi o compensare benefică timpurie, care sporeşte stimularea simpatică cu o ventilaţie crescută şi vasoconstricţie a muşchilor care nu se exercită pentru a menţine fluxul sanguin către paturile circulatorii esenţiale. Aceste mecanisme compensatorii pot duce la o activitate excesivă dăunătoare a nervilor simpatici, vasoconstricţie excesivă şi răspunsuri vagale tocite, care sunt caracteristice pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.49 Ponikowski şi colegii48,49 au arătat că activarea ergoreflexului este paralelă cu intoleranţa la efort, în timp ce funcţia ventriculară este slab legată de reflexele neuronale. În plus, în acest studiu, sensibilitatea ergoreflex a fost predictivă pentru tulburările autonome şi reflexe, cum ar fi atenuarea baroreflexului şi nivelurile mai scăzute de catecolamine centrale, confirmând astfel că inputurile simpatice sunt îmbunătăţite şi reflexul vagal este afectat. Respiraţia periodică, în care chemoreflexul îmbunătăţit joacă un rol important, a fost deosebit de răspândită la subiecţii cu ergoreflex îmbunătăţit.

Ergoreflexul muscular hiperactiv este mai strâns legat de intoleranţa la efort şi de răspunsul ventilator anormal de crescut la efort decât alţi indici sau reflexe autonome. Aceste date sunt în concordanţă cu rolul cheie al ergoreflexului muscular în generarea simptomelor şi progresia bolii. Relaţia dintre activarea ergoreflexului şi răspunsurile ventilatorii despre care se ştie că sunt anormale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în timpul efortului este mai puternică decât era de aşteptat pentru orice nivel de sarcină de muncă şi este legată de rezultatul în insuficienţa cardiacă cronică. Nicio teorie nu a explicat în totalitate impulsul ventilator hiperactiv observat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în timpul efortului. Activarea acestor reflexe pare a fi atenuată de antrenamentul fizic.50

TESTARE FUNCȚIONALĂ DE EXERCIȚI

IN INSUFICIENTA CARDIACA

În ciuda unei creşteri marcate a populaţiei cu insuficienţă cardiacă începând cu anii 1990, doar mai recent testele de efort a avut un rol mai proeminent în diagnosticarea şi gestionarea insuficienței cardiace. Insuficienţa cardiacă se caracterizează prin incapacitatea de a efectua activităţile dorite din cauza dispneei sau oboselii sau a ambelor. Testarea la efort este acum o componentă critică a evaluării unui pacient cu o presupusă origine cardiacă a simptomelor prezente. În acest capitol sunt discutate trei modalităţi de testare la efort de uz general la populaţia cu insuficienţă cardiacă: testul de mers de 6 minute; test de efort gradat cu monitorizare electrocardiografică; şi testul de efort cardiopulmonar (CpET), care este o testare de efort gradată cu analiza schimbului de gaze. Fiecare metodă de testare are avantaje în anumite situaţii clinice. Dintre acestea, CPET şi mersul de 6 minute sunt cele mai frecvente modalităţi de evaluare a capacităţii funcţionale a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Plimbarea de 6 minute este folosită pentru a evalua munca de nivel scăzut sau submaximal şi este mai compatibilă cu activităţile din viaţa de zi cu zi; CPET este utilizat pentru a evalua capacitatea maximă de efort, pentru stratificarea prognostică şi pentru stadializare pentru un posibil transplant cardiac.

În plus, există diverse protocoale gradate de testare la efort în care volumul de muncă este crescut progresiv în timpul testului, fie pe o bicicletă, fie pe bandă de alergare. Selectarea unui anumit protocol ar trebui să se bazeze pe experienţa medicului care efectuează testarea, pe capacitatea fizică a pacientului şi pe disponibilitatea unităţii în care se efectuează testul. Testarea la efort a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă este susţinută de Asociaţia Americană a Inimii50,51 pentru aplicare clinică şi de cercetare.52

6 minute de mers pe jos

Testul de mers de 6 minute a fost descris pentru prima dată de Guyatt şi asociaţii52 pentru evaluarea pacienţilor cu boală pulmonară şi a fost adaptat ulterior pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Pacienţii sunt rugaţi să meargă timp de 6 minute în orice ritm este confortabil pe o suprafaţă plană premăsurată. Comunicarea cu pacientul constă doar în instrucţiuni simple şi în timpul rămas în test. Se înregistrează numărul de metri parcurşi în cele 6 minute. Acest test a fost folosit în studiile clinice pentru a determina beneficiile

farmacoterapiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, deoarece este uşor şi ieftin, iar personalul de testare necesită o pregătire minimă. Cu toate acestea, testul de mers pe jos de 6 minute poate să nu ajute să facă distincţia între pacienţi

**838 cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată şi cei cu boală mai avansată.53 O distanţă mai mică de 300 m este considerată un indiciu al intoleranţei severe la efort. Lucas şi colegii53 au testat pacienţi cu o gamă largă de valori ale Vo2 şi au observat că testul de mers pe 6 minute a ajutat cel mai bine la discriminarea pacienţilor cu Vo2 maxim de peste 20 ml/kg/min sau Weber CH 57 clasa A de cei cu limitări funcţionale extreme ale Vo2 maxim (<10 ml/kg/min) sau clasa D Weber.**

În studiile clinice, fiabilitatea testului de mers pe jos de 6 minute ca marker de încredere al îmbunătăţirii clinice, progresiei bolii sau mortalităţii a fost inconsecventă. De exemplu, în studiul american Carvedilol Heart Failure Study54, testul de mers pe jos de 6 minute nu a putut detecta îmbunătăţiri ale simptomelor sau ale obiectivelor clinice ale spitalizărilor sau mortalităţii, în ciuda faptului că carvedilolul a dus la scăderi semnificative ale ratei de progresie a bolii. Numai în studiul SOLVD, a existat o relaţie semnificativă între testul de mers pe jos de 6 minute şi obiectivele clinice, inclusiv mortalitatea.55

Test de efort cardiopulmonar

CPET are un avantaj semnificativ faţă de testarea de efort simplu cu monitorizare electrocardiografică, prin aceea că oferă o măsură de cuplare între schimbul de gaze pulmonare centrale, debitul cardiac şi livrarea de oxigen periferic către şi utilizarea de către muşchiul scheletic. Prin urmare, aşa cum s-a discutat ulterior, oferă acces la o serie de măsuri respiratorii, cardiace centrale şi metabolice periferice care pot oferi o perspectivă asupra cauzelor dispneei şi intoleranţei la efort, o perspectivă care nu este furnizată de simpla electrocardiogramă. În cele din urmă, în evaluarea directă a vârfului Vo2, acesta oferă o măsură mai precisă a capacităţii funcţionale decât poate fi furnizată de estimarea derivată din testarea la efort cu monitorizare electrocardiografică, care depinde de ipoteze care pot varia semnificativ între indivizi şi stările de boală. Utilitatea diagnostică a CPET depinde de faptul că absorbţia de oxigen este o măsură directă a debitului cardiac şi a extracţiei de O2 de către periferie, conform ecuaţiei Fick (vezi Figura 57-2). De exemplu, aşa cum se arată în Figura 57-2, pulsul O2 este o măsură directă a debitului cardiac, dacă se presupune o extracţie constantă de oxigen la periferie. Un platou prematur al pulsului de O2 în timpul unui test gradat poate fi un semn sigur de ischemie cardiacă. De asemenea, CPET este de ajutor în diferenţierea cauzei dispneei la pacienţi. Insuficienţa cardiacă coexistă adesea cu boala pulmonară obstructivă cronică. Rezerva de respiraţie (diferenţa dintre volumul ventilator maxim şi volumul ventilator la efort maxim) este uşor de obţinut din CPET. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, dar fără boală pulmonară obstructivă cronică, rezerva de respiraţie rămâne normală la lucru maxim sau peste pragul de dispnee. În schimb, pacienţii a căror limitare este în primul rând de origine pulmonară au capacitatea de efort redusă şi rezervă de respiraţie limitată însoţind dispneea. Caseta 57-1 defineşte rezerva de respiraţie în două moduri şi oferă valori normative pentru fiecare.

În plus, măsurători în serie ale producţiei de dioxid de carbon şi ale consumului de oxigen în timpul unei stări de echilibru sau gradate.

**CASETA 57-1 Rezervă de respiraţie**

MVV - Ve la exerciţiu maxim sau MVV - Ve la exerciţiu maxim/ MVV

Normal = cel puţin 15 L/min sau 20% până la 40% MVV

Rezervă de respiraţie scăzută = limitare ventilatorie (de exemplu, ca în boala pulmonară)

Adevărata MVV poate fi mai mică decât cea prezisă la pacienţii cu boală pulmonară restrictivă

MVV, volumul ventilator maxim; Ve, volumul de gaz expirat.testul de efort poate oferi numeroase date suplimentare, discutate ulterior, care au atât informaţii de diagnostic, cât şi de prognostic, cum ar fi raportul dintre volumul de gaz expirat şi producţia de dioxid de carbon (Ve/Vco2), pragul ventilator şi raportul de schimb respirator. Atunci când este utilizat în combinaţie cu electrocardiografia, testarea CPET poate fi o modalitate eficientă din punct de vedere al costurilor de a obţine informaţii clinice utile despre pacientul cu insuficienţă cardiacă, ceea ce abrogă necesitatea unor teste suplimentare şi mai costisitoare, cum ar fi testele de diagnosticare cu radionuclizi sau ecocardiografie, deşi imagistica are în mod clar o utilitate suplimentară.

Spre deosebire de testul de mers de 6 minute, CPET necesită echipamente specializate pentru schimbul de gaze, cuplate cu monitorizarea electrocardiografică, şi poate fi efectuată cu diverse instrumente precum banda de alergare sau ergometru pentru bicicletă. De asemenea, este necesară pregătirea specializată a personalului pentru administrarea testului, iar controlul regulat al calităţii al laboratorului de testare este necesar pentru a se asigura că echipamentul funcţionează corect. Riscurile din testare sunt similare cu cele din testele de efort standard pe banda de alergare şi sunt surprinzător de modeste, aşa cum se arată într-un studiu de la Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION), în care riscurile în populaţia cu insuficienţă cardiacă se compară favorabil cu cele din testarea în populaţiile cu boală coronariană.56 Deşi un vârf scăzut al Vo2 este corelat cu o supravieţuire slabă, îmbunătăţirile în vârful Vo2 nu au fost corelate în mod constant cu beneficiile legate de mortalitate în studiile clinice cu medicamente atunci când acele valori sunt utilizate ca surogat. decât a făcut-o enalaprilul, deşi pentru o perioadă scurtă de timp.60 Cu toate acestea, beneficiile legate de mortalitate ale enalaprilului au fost superioare celor ale combinaţiei vasodilatatoare. În mod similar, flosequinanul a demonstrat îmbunătăţiri marcate ale capacităţii de efort, dar a crescut mortalitatea. Utilizarea CPET ca marker surogat pentru studiile clinice de medicamente rămâne oarecum controversată.

Măsuri de prognostic derivate din testul de efort cardiopulmonar

CPET oferă informaţii importante de prognostic, în special Vo2 maxim, în identificarea celor mai adecvaţi candidaţi pentru transplantul cardiac.59 Un Vo2 maxim de 14 ml/kg/min este adesea identificat ca valoare critică pentru eligibilitatea transplantului. Cu toate acestea, acest criteriu nu este de obicei ajustat pentru vârstă sau sex. Vârful Vo2 este în mod inerent mai mic la femei şi scade monoton odată cu vârsta după aproximativ 30 de ani, chiar şi la persoanele cu insuficienţă cardiacă.61 Unele autorităţi susţin folosirea a mai puţin de 50% din Vo2 prezis ca un criteriu mai bun decât o valoare universală care se aplică la toate vârstele şi ambele sexe. mL/kg/min este evident peste valoarea minimă de 14 mL/kg/min; totuşi, o astfel de capacitate funcţională este semnificativ anormală pentru vârsta şi sexul său, pentru care subiecţii normali ar trebui să aibă o valoare a Vo2 mai mare de 35 ml/kg/min. În schimb, la o femeie mică de 65 de ani, o valoare maximă a Vo2 de 14 ml/kg/min este aproape de 70% din valoarea ei prezisă; totuşi, normogramele Vo2 de vârf utilizate în prezent au fost dezvoltate în populaţii aparent normale, iar în populaţiile morbide, în contrast, efectele bolii asupra Vo2 de vârf sunt foarte variabile. De exemplu, boala arterială periferică, artrita şi diabetul zaharat de tip 2 afectează negativ valorile maxime ale Vo2 la subiecţii altfel normali. Prin urmare, procentul de valoare prezisă în rapoartele clinice trebuie interpretat într-un context specific pacientului, având în vedere alte afecţiuni comorbide. În ciuda acestor limitări, CPET este utilizat în mod obişnuit pentru măsurarea rezultatului funcţional în populaţia cu insuficienţă cardiacă şi pentru selectarea pacienţilor pentru transplant cardiac şi pentru implantarea dispozitivelor de asistenţă VS.

În plus, alţi parametri derivaţi din CPET au o semnificaţie prognostică, inclusiv echivalenţii ventilatori ai Vco2 (Ve/Vco2), cinetica oxigenului de recuperare după exerciţiu 03'04, 05-08 şi debutul pragului anaerob (ventilator). Promisiunea testării CPET pentru cercetare şi îngrijire clinică este încă în curs de explorare activă şi sunt anticipate progrese suplimentare.

UTILIZĂRI DE SPECIALIZARE ALE TESTĂRILOR DE ECHIZAMENT CARDIOPULMONAR

Evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă pentru chirurgia valvei mitrale

Există o asociere semnificativă între insuficienţa cardiacă şi insuficienţa mitrală: dilatarea inelară mitrală rezultată din remodelarea VS poate duce la insuficienţă mitrală. Funcţia hemodinamică este semnificativ mai proastă, iar rezultatele adverse sunt asociate cu insuficienţa mitrală în cadrul insuficienţei cardiace.09 Pe măsură ce numărul pacienţilor care aşteaptă transplantul creşte şi numărul donatorilor rămâne neschimbat, corectarea insuficienţei mitrale în populaţia cu insuficienţă cardiacă poate fi o măsură temporizantă şi o punte către eventualul transplant. Cu toate acestea, criteriile pentru identificarea celor mai buni candidaţi pentru repararea sau înlocuirea valvei mitrale au rămas evazive.

Unele autorităţi au susţinut evaluarea gradului de insuficienţă mitrală prin utilizarea metodei suprafeţei izovelocităţii proximale (PISA), prin imagistica Doppler în flux color, în timpul efortului; rezultatele sunt corelate cu creşterea presiunii arterei pulmonare sistolice.70 Analiza prin PISA a fost fezabilă şi, interesant, mai bună în timpul efortului, probabil pentru că volumul regurgitantului a fost mai mare. Dintre cei 27 de pacienţi

studiaţi, niciunul nu a avut insuficienţă cardiacă secundară bolii valvulare cardiace sau insuficienţă cardiacă clasa IV NYHA. În timpul efortului, toţi pacienţii au demonstrat o creştere a presiunii arteriale pulmonare sistolice, măsurată din vitezele jetului de insuficienţă tricuspidiană. Hipertensiunea pulmonară a fost asociată cu un volum mai mare de regurgitare a valvei mitrale şi a fost corelată semnificativ cu motivul pentru care pacienţii au întrerupt testul: din cauza dispneei mai degrabă decât a oboselii.

Evaluarea incompetenţei cronotrope

Frecvenţa cardiacă normală creşte liniar odată cu creşterea sarcinii de lucru (şi a cererii de oxigen; vezi Figura 57-2). Conform criteriilor larg acceptate, un individ normal, care nu ia blocante P-adrenergice, ar trebui să poată atinge cel puţin 85% din ritmul cardiac prezis de vârstă.71 Această observaţie a fost validată în mai multe studii, dintre care majoritatea au fost efectuate înainte de era P-blocante. În prezent, însă, nu există un ghid valabil privind creşterea aşteptată a frecvenţei cardiace faţă de valoarea iniţială la pacienţii, cu sau fără insuficienţă cardiacă, care iau p-blocante.72-74 În studiul HF-ACTION, peste 94% dintre cei 2331 de subiecţi cu insuficienţă cardiacă testaţi au primit terapie medicală optimă pentru insuficienţa cardiacă, inclusiv blocante P-adrenergice; datele din acest studiu ar trebui să abordeze această problemă.01 În plus, mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă pot avea incompetenţă cronotropă inerentă ca urmare a bolii de conducere cardiacă sau a terapiei stimulatoare cardiace. Acest lucru a fost abordat şi la populaţia HF-ACTION.75 Alte studii au arătat că reactivarea sistemului nervos parasimpatic poate juca, de asemenea, un rol în răspunsul anormal la ritmul cardiac observat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. agenţi, stimulatoare cardiace biventriculare). În plus, CPET poate fi utilizat pentru a identifica cauzele dispneei excesive şi oboselii induse de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, cum ar fi incompetenţa cronotropă din cauza dozării excesive de P-adrenergic sau a unui stimulator cardiac care funcţionează prost.

Reglarea stimulatoarelor cardiace

Întrebarea dacă implantarea unui stimulator cardiac care răspunde la frecvenţă ar îmbunătăţi toleranţa la efort a fost investigată de Braith şi colegii de muncă70 într-un studiu pilot care a implicat pacienţi după transplant de inimă. Folosind un test de efort gradat pe banda de alergare cu măsurători metabolice la opt pacienţi, ei au observat că toleranţa la efort, Vo2 maxim şi ventilaţia pe minut erau statistic mai bune atunci când stimulatorul era pornit. Sunt necesare studii suplimentare mai mari pentru a demonstra complet efectul benefic al stimulatorului cardiac sensibil la frecvenţă la pacienţii cu incompetenţă cronotropă. Beneficiile pe termen lung ale terapiei de resincronizare cardiacă asupra toleranţei la efort în insuficienţa cardiacă nu au fost încă pe deplin stabilite şi, prin urmare, sunt necesare lucrări suplimentare şi în acest domeniu.

Siguranţa testării şi antrenamentului la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au defibrilatoare implantabile

Pacienţii cu un cardioverter-defibrilator (ICD) implantabil evită foarte des să efectueze exerciţii de rutină de teamă fie de a declanşa un eveniment aritmic, fie de a provoca dispozitivul să declanşeze inadecvat în contextul tahicardiei induse de efort. Într-un studiu, 03% dintre pacienţii tineri cu ICD au raportat îngrijorări cu privire la angajarea în exerciţii fizice.77 Această teamă caracterizează, de asemenea, mulţi tehnicieni şi clinicieni care testează pacienţii cu insuficienţă cardiacă în laboratorul de exerciţii.

Aceste preocupări sunt, totuşi, nefondate. În primul rând, un pacient cu un ICD şi simptome stabile ar trebui să poată face mişcare şi să crească ritmul cardiac la 70% până la 80% din maximul prezis în siguranţă. Acest lucru a fost demonstrat în studiul HF-ACTION, în care au fost studiate rezultatele a peste 6000 de teste CPET la 2331 de subiecţi cu insuficienţă cardiacă; rata evenimentelor cardiovasculare majore, care a inclus declanşarea ICD, a fost mai mică de 0,5 la 1000 de teste.50 În plus, în condiţia de antrenament HF-ACTION, care a implicat 1159 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă, antrenamentul a fost observat a fi sigur, fără creştere a numărului de evenimente în timpul sau în decursul celor 3 ore după antrenament, în comparaţie cu prezenţa controlului final, în cazul în care există îngrijorări inactive. ICD la un pacient cu insuficienţă cardiacă care urmează un antrenament de exerciţii, cardiologul care este familiarizat cu starea pacientului ar trebui să lucreze cu personalul de exerciţii pentru a ghida programul de exerciţii. Cu o strânsă cooperare, se poate ajunge la un compromis între algoritmii de detectare a ICD, tipul de terapie aplicată şi nivelul exerciţiilor, iar pacientul va beneficia de beneficiile fizice şi mentale ale exerciţiului77-79.

## ANTRENAMENTUL DE EXERCIȚI TERAPEUTIC PENTRU INSUFICIENTĂ CARDIACA

### Beneficiile fiziologice ale antrenamentului fizic în insuficienţa cardiacă

Este clar din HF-ACTION80 şi din alte studii că antrenamentul fizic poate fi întreprins la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi că beneficiile potenţiale ale antrenamentului depăşesc riscurile. Beneficii fiziologice semnificative se acumulează cu antrenamentul prelungit la efort în populaţia cu insuficienţă cardiacă şi pot contracara procesele fiziopatologice ale stării simptomatice de insuficienţă cardiacă (vezi Figura 57-3, A şi B). Unele dintre acestea sunt discutate în detaliu, după cum urmează.

Beneficiile antrenamentului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă includ o îmbunătăţire a toleranţei la efort, aşa cum este evaluată prin durata efortului şi Vo2.81-95 de vârf. Tabelul 57-1 enumeră studii randomizate, paralele sau încrucişate cu îmbunătăţiri definitive ale Vo2 de vârf. Programul de antrenament cu exerciţii poate fi în cadrul unui antrenament supravegheat sau la domiciliu; poate implica o bandă de alergare sau o bicicletă; durata poate varia de la 8 săptămâni la 3 luni; iar nivelul de intensitate poate varia de la scăzut la moderat. Deşi majoritatea studiilor au inclus în principal activitatea aerobă, un studiu a implicat în principal antrenamentul cu greutăţi în circuit timp de 8 săptămâni; rezultatele au indicat o creştere modestă, dar semnificativă a Vo2.95 de vârf. Modificări ale Vo2 de vârf au variat între 12% şi 31%. Cea mai mare parte a îmbunătăţirii are loc până în a treia săptămână, dar poate fi observată încă la 6 luni dacă pacienţii respectă programul de

antrenament.96-97 Îmbunătăţirile apar nu numai în performanţa maximă la efort, ci şi în indicii efortului submaximal, măsuraţi prin testul de mers de 6 minute sau pragul ventilator (anaerob).84

Beneficiile Vo2 au fost corelate cu alţi indici de îmbunătăţire a capacităţii de efort, cum ar fi creşterea mitocondriilor musculare84 şi scăderea ventilaţiei.82 Cu toate acestea, aceste studii reprezintă populaţii foarte selectate de voluntari extrem de motivaţi şi au apărut înainte ca utilizarea dispozitivelor (în special stimularea biventriculară şi dispozitivele VS) şi terapia p-adrenergică prefarmacologică şi insuficienţa cardiacă larg; interacţiunea acestor tipuri de terapii cu răspunsurile antrenamentului este relativ necunoscută. În studiul HF-ACTION, dintre 1159 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă de clase II şi III care au primit terapie medicală şi dispozitiv optimă (inclusiv 19% folosind dispozitive biventriculare şi peste 94% luând doze optime de agenţi p-adrenergici), îmbunătăţirea Vo2 maximă (care a fost de 14,4 ml/kg/min la momentul iniţial) a fost de numai 4,2%

Vc>2, consumul de oxigen.

3 luni şi 4,9% la 12 luni după ce pacienţii au trecut la exerciţii fizice la domiciliu timp de cel puţin 6 luni.78 Îmbunătăţirile corespunzătoare în testul de mers de 6 minute au fost de 20 şi, respectiv, 13 m.

Activarea neurohormonală

Niveluri mai ridicate de activare neurohormonală sunt asociate cu o funcţie ventriculară mai proastă, simptome mai grave şi un prognostic mai rău în insuficienţa cardiacă. Nivelurile excesive de catecolamine, manifestate prin spillover-ul de norepinefrină, au fost ameliorate după doar 8 săptămâni de antrenament cu bicicleta într-o populaţie cu insuficienţă cardiacă.82 Într-un mic studiu încrucişat de Coats şi colegii81, 8 săptămâni de antrenament la domiciliu au îmbunătăţit controlul vagal cu o schimbare de la activitatea simpatică. De asemenea, nivelurile de vârf ale angiotensinei II, aldosteronului şi vasopresinei au scăzut după 16 săptămâni de antrenament de anduranţă. Cu toate acestea, observaţiile despre modificările induse de efort în nivelurile de epinefrină în repaus au fost inconsecvente. De exemplu, Kiilavuori şi colegii98 au observat o scădere cu 19% a nivelurilor de epinefrină în repaus după un program de antrenament de 3 luni, în timp ce Keteyian şi colegii94 nu au găsit modificări în norepinefrina în repaus după 24 de săptămâni de antrenament. Hambrecht şi asociaţii99 au descris nu numai o scădere semnificativă a nivelurilor de epinefrină în repaus, cu o tendinţă către scăderea nivelului de norepinefrină în repaus, ci şi în timpul exerciţiului submaximal. Mai recent, Tyni-Lenne şi colegii de muncă100 au observat că antrenamentul muscular local ar putea nu numai să îmbunătăţească activitatea aerobă, ci şi să scadă nivelurile de catecolamine. Variabilitatea acestor constatări poate fi legată de severitatea bolii, cauza bolii, durata sindromului de insuficienţă cardiacă, intensitatea şi durata antrenamentului, modularea activităţii simpatice de către medicamente şi dificultăţile tehnice asociate cu măsurarea nivelurilor reale de catecolamine în repaus.

Disfuncţie endotelială (vezi capitolul 17)

Cercetătorii şi-au concentrat atenţia asupra efectelor antrenamentului fizic asupra binecunoscutei disfuncţii endoteliale care însoţeşte insuficienţa cardiacă. Deoarece insuficienţa cardiacă nu este pur şi simplu „insuficienţă a pompei", ci o tulburare multisistem care include dezechilibrul neurohormonal, cercetătorii au studiat pe larg modificările tonusului vasomotor sistemic, în special rolul eliberării endoteliale şi al reglarii metabolismului oxidului nitric, iar aceste modificări au fost identificate ca contribuind la starea bolii. vasodilataţie dependentă de flux.102 Creşterile tensiunii de forfecare la nivel local, cuplate cu efectele sistemice ale frecvenţei cardiace şi ale tensiunii arteriale, cresc fluxul sanguin periferic. Mai mult, suplimentarea cu L-arginina, care creşte disponibilitatea oxidului nitric, creşte efectele antrenamentului fizic asupra funcţiei endoteliale şi reglării vasomotorii.43 Acestea pot fi mecanismele care stau la baza îmbunătăţirii semnificative a funcţiei endoteliale care se observă cu antrenamentul fizic în populaţia cu insuficienţă cardiacă.

Efecte asupra caracteristicilor musculare scheletice intrinseci

Modificările structurii şi funcţiei muşchilor scheletici, reprezentative şi în concordanţă cu o mişcare de la o distribuţie mai oxidativă la cea de tip fibre glicolitice, au fost legate de intoleranţa la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.8 Pierderea capacităţii oxidative a muşchilor scheletici este unul dintre semnele distinctive ale insuficienţei cardiace, iar efectele antrenamentului asupra acesteia sunt investigate activ. Hambrecht şi asociaţii,83 Keteyian şi colegii,103 şi alţii au studiat efectul antrenamentului fizic asupra capacităţii de oxidare musculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în muşchiul vast lateral. În Hambrecht şi asociaţii

Studiu controlat randomizat, după 6 luni, subiecţii alocaţi unui program de antrenament de exerciţii ambulatoriu au demonstrat o creştere semnificativă a densităţii mitocondriale, cu o activitate oxidativă îmbunătăţită a enzimelor şi o trecere de la fibre albe, cu contracţie rapidă de tip II la fibre roşii, cu contracţie lentă de tip I. Nu au existat modificări ale fluxului sanguin submaximal la nivelul picioarelor; prin urmare, este puţin probabil ca modificările perfuziei periferice să poată explica modificările observate în mitocondrii.

Limitările funcţionale ale insuficienţei cardiace apar nu numai la sarcini mari de muncă, ci şi la sarcini de lucru submaximale, care sunt niveluri care corespund multor activităţi din viaţa de zi cu zi în această populaţie de pacienţi. În plus faţă de efectele benefice ale antrenamentului asupra capacităţii oxidative ale muşchilor scheletici, efectele asupra altor parametri musculari scheletici susţin conceptele conform cărora anomaliile muşchilor scheletici sunt cauza principală a limitării funcţionale în insuficienţa cardiacă şi că antrenamentul poate fi o modalitate viabilă de contracarare a acestor efecte şi, astfel, de creştere a capacităţii funcţionale (vezi Figura 57-3, De exemplu, antrenamentul muscular A şi B reduc eliberarea nivelului de lactat şi creşterea nivelului de lactat89). enzimele oxidative din muşchiul scheletic.84 În plus, creşterea masei musculare prin antrenamentul cu rezistenţă ar putea foarte bine să conducă la ameliorarea unor simptome, în special la

pacienţii vârstnici, la care atrofia fibrelor de tip II exacerbează pierderea fibrelor de tip I care este asociată cu insuficienţa cardiacă. De exemplu, masa musculară scheletică, determinată cu absorbţia cu raze X cu energie dual (DEXA), este un predictor independent al Vo2 maximă şi al pantei ventilaţiei către producţia de dioxid de carbon, indiferent de clasa funcţională NYHA, vârstă, sex, gradul de activare neurohormonală sau starea hemodinamică de repaus va duce la îmbunătăţirea stării hemodinamice în repaus prin creşterea rezistenţei la exerciţiu scheletic.104 în capacitatea funcţională rămâne de văzut.

Mecanisme centrale: Debitul cardiac

Unele autorităţi au sugerat că numai pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au păstrat debitul cardiac ar putea beneficia de antrenamentul fizic.105 Deşi această sugestie nu a fost investigată în nici un studiu amplu, rezultatele mai multor studii mai mici sugerează îmbunătăţiri ale debitului cardiac cu condiţionarea efortului. Coats şi colegii81 au efectuat un studiu randomizat, încrucişat, controlat de antrenament la 17 bărbaţi cu insuficienţă cardiacă stabilă, dar moderată până la severă şi o fracţie medie de ejecţie de 19,6%. În condiţia de antrenament, debitul cardiac a crescut semnificativ atât la sarcinile de lucru submaximale, cât şi la cele maxime, în paralel cu îmbunătăţiri ale Vo2. Alte studii au demonstrat îmbunătăţiri similare ale debitului cardiac cu antrenament chiar şi la intensităţi scăzute de antrenament.106-107 Sunt necesare studii la scară mai mare.

Factori inflamatori circulanţi (vezi capitolul 11)

Concentraţiile mari de markeri proinflamatori şi mediatori ai apoptozei celulare au fost legate de sindromul insuficienţei cardiace. Citokinele, cum ar fi factorul de necroză tumorală a, pot modula viabilitatea cardiacă şi vasculară şi pot funcţiona prin mecanisme care includ reglarea anormală a oxidului nitric sintetazei. Unele studii se referă la efectele antrenamentului asupra markerilor inflamatori. Antrenamentul fizic de peste 12 săptămâni la 60% până la 80% din frecvenţa cardiacă maximă reduce nivelurile plasmatice ale citokinelor inflamatorii, inclusiv factorul de necroză tumorală a, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Îmbunătăţirile sunt paralele cu o îmbunătăţire semnificativă a vârfului Vo2.108

Îmbunătăţirea exerciţiilor fizice cu terapie medicală sau cu exerciţii fizice: un adevărat surogat al mortalităţii şi morbidităţii?

Ar fi logic să presupunem că, deoarece capacitatea de efort este direct corelată cu prognosticul, îmbunătăţirile în funcţie de efort s-ar traduce prin îmbunătăţiri ale ratelor de mortalitate şi morbiditate. Cu toate acestea, aşa cum au demonstrat şi alte studii, aceste ipoteze logice care leagă intervenţia cu markerul surogat al beneficiului clinic nu sunt întotdeauna valabile (consultaţi Cardiac Arrhythmia Suppression Trial [CAST]109 pentru efectele agenţilor antiaritmici asupra evenimentelor cardiace şi a decesului; Studiul de înlocuire a inimii şi estrogenului/progestinului [HERS] pentru efectele de înlocuire a estrogenului şi a terapiei cardiovasculare [HERS]110; Iniţiativa pentru sănătatea femeilor111 pentru efectele manipulării dietei asupra rezultatelor cardiovasculare). Acelaşi lucru se poate spune despre efectele terapiei cu exerciţii fizice în insuficienţa cardiacă.

Agenţii care îmbunătăţesc ratele de mortalitate şi de spitalizare pentru insuficienţă cardiacă, cum ar fi inhibitorii ECA, nu au reuşit să fie legaţi în mod constant de îmbunătăţirea exerciţiilor fizice. Acest lucru se datorează probabil că capacitatea funcţională – şi, prin extensie, funcţia muşchilor scheletici – este legată de simptomele legate de efort; capacitatea de a desfăşura activităţi din viaţa de zi cu zi şi îmbunătăţirea funcţiei şi debitului cardiac central, mai ales în situaţii acute, astfel cum sunt facilitate de aceşti agenţi cardiovasculari, nu se traduc prin îmbunătăţiri ale capacităţii funcţionale, imediat sau pe termen lung. Acest lucru a fost adevărat în studiile mari de blocante p-adrenergice, care au produs îmbunătăţiri marcate ale progresiei bolii şi spitalizării, dar o îmbunătăţire mică sau deloc a capacităţii funcţionale sau a toleranţei la efort. În schimb, alţi agenţi farmacologici au fost legaţi de îmbunătăţiri ale simptomelor şi toleranţei la efort, dar cu rate mai scăzute de mortalitate. Singura modalitate de a înţelege dacă antrenamentul fizic previne morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară este efectuarea de studii randomizate.

Efectele antrenamentului fizic asupra rezultatelor clinice în insuficienţa cardiacă

Înainte de iniţierea studiului HF-ACTION, puţine studii randomizate controlate au fost direcţionate spre a determina dacă antrenamentul fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolice a prevenit spitalizarea şi decesul. Unele dintre aceste studii sunt rezumate în Figura 57-4; a fost efectuată o meta-analiză a 11 studii pentru a compara efectele condiţiilor de control cu cele ale antrenamentului fizic asupra rezultatelor cardiovasculare grele (evenimente morbide sau mortalitate) la un total de 729 de subiecţi cu insuficienţă cardiacă.43•84•87•99•112-117 Meta-analiză a evidenţiat un hazard ratio de 0,61 (interval de încredere 95,1%; .06) în favoarea antrenamentului fizic. În 2007, Dracup şi colegii118 au raportat rezultatele unui studiu pe 173 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă sistolică care au fost repartizaţi aleatoriu în starea de control sau pentru a face exerciţii fizice la domiciliu. Obiectivul principal a fost un compus de spitalizări de orice cauză, internări în departamentul de urgenţă, transplant de urgenţă şi deces la 12 luni. Un program de mers pe jos la domiciliu care a încorporat exerciţii aerobice şi de rezistenţă nu a dus la rezultate clinice îmbunătăţite la urmărirea de 1 an la această cohortă de pacienţi. Cu toate acestea, programul de exerciţii a dus la rate reduse de spitalizări repetate.

HF-ACŢIUNE

În 2008, au fost publicate rezultatele primare ale mult aşteptatului studiu HF-ACTION. Acest studiu a fost un studiu multicentric, randomizat, controlat pe 2331 de pacienţi stabili din punct de vedere medical cu insuficienţă cardiacă de clasa II până la clasa IV NYHA şi fracţiune de ejecţie redusă (<35%). Spre deosebire de studiile anterioare, toţi subiecţii au primit tratament medical şi dispozitiv optim (94%, blocare p-adrenergică; 94%, inhibarea căii angiotensinei; 40%, ICD; şi 19%, stimulare biventriculară). Participanţii la HF-ACTION au fost repartizaţi aleatoriu în condiţii din aprilie 2003 până în februarie 2007 la 82 de centre din Statele Unite, Canada şi Franţa; durata mediană a urmăririi a fost de 30 de luni. Intervenţia a constat în îngrijire obişnuită plus antrenament cu exerciţii aerobice (36 de şedinţe supravegheate

0,01

1.00

100.00

CH 57

Belardinelli 1999117

Giannuzzi 1997118

Giannuzzi 2003119

Hambrecht 1998120

Hambrecht 2000121

Keteyian 1996122

McKelvie 2002123

Wielenga 1999124

Willenheimer 1998125

Fix combinat (9)117

**FIGURA 57-4 Un rezumat al studiilor de antrenament cu exerciţii fizice în insuficienţa cardiacă din 2004. Sunt enumerate studii controlate aleatoriu ale antrenamentului cu efort în insuficienţa cardiacă sistolice până la iniţierea insuficienţei cardiace şi un studiu controlat care investiga rezultatele antrenamentului cu exerciţii (HF-ACTION) în 2004. Studiile sunt indicate de primul autor şi de data, dacă este cazul, în stânga şi**

**sunt incluse în lista de referinţe a acestui capitol (Belardinelli şi colab.,86 Giannuzzi şi colab.,112,113 Hambrecht şi colab.,45,99 Keteyian şi colab.,84 McKelvie şi colab.,114 Wielenga şi colab.,115 şi Willenheimer şi colab.,115). De asemenea, este listată o meta-analiză efectuată în 2004 („Fixed Combined [9]"). Pentru fiecare studiu sau analiză, estimarea punctuală şi intervalele de încredere sunt indicate în liniile verticale grele şi, respectiv, în liniile orizontale. Sunt afişate rapoartele de risc, cu beneficiul exerciţiului (<1) arătat în stânga şi risc crescut cu exerciţiul arătat în dreapta (>1) Un raport de risc de 1 indică niciun efect într-un fel sau altul asupra rezultatului. (Adaptat de la Smart N, Marwick TH. Exerciţiu de antrenament pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă: o revizuire sistematică a factorilor care îmbunătăţesc mortalitatea şi morbiditatea. AmJ Med 2004;1 16:693-706.)**

urmată de formare la domiciliu) sau îngrijire obişnuită singură timp de 1 până la 4 ani. Obiectivul primar compozit a fost mortalitatea pentru toate cauzele şi spitalizarea, iar obiectivele secundare prespecificate au fost mortalitatea pentru toate cauzele, mortalitatea sau spitalizarea pentru tulburări cardiovasculare şi mortalitatea prin tulburări cardiovasculare sau spitalizarea pentru insuficienţă cardiacă.

Antrenamentul regulat cu exerciţii fizice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică a fost sigur. Conform analizei principale, ajustată numai pentru cauza insuficienţei cardiace, antrenamentul fizic a produs reduceri nesemnificative ale obiectivului primar (mortalitatea pentru toate cauzele şi spitalizarea pentru toate cauzele) şi ale obiectivelor clinice secundare cheie (raportul de risc, 0,84 până la 0,96, toate în favoarea antrenamentului). În plus, în analizele suplimentare specificate de protocol, ajustate pentru factorii de prognostic, efectul tratamentului a fost semnificativ statistic pentru obiectivul principal şi pentru obiectivul secundar de mortalitate prin tulburări cardiovasculare sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă (raportul de risc, 0,85 până la 0,91, toate în favoarea antrenamentului fizic). Aceste constatări s-au dovedit a fi în concordanţă cu cele din cele 33 de studii anterioare şi cu meta-analizele care au demonstrat rezultate îmbunătăţite cu antrenamentul fizic. Interesant a fost faptul că efectele benefice ale antrenamentului au părut a fi mai pronunţate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa III NYHA şi la femei. Anchetatorii au concluzionat că, pe baza siguranţei antrenamentului şi a reducerilor modeste ale evenimentelor clinice, pe lângă creşterile modeste ale calităţii vieţii legate de sănătate (raportate în articolul însoţitor de Flynn şi asociaţii), rezultatele au susţinut un program de antrenament de exerciţii prescris pentru pacienţii cu funcţie redusă a VS şi simptome de insuficienţă cardiacă, în plus faţă de terapia bazată pe dovezi.

DIRECŢII VITORIALE

Utilitatea și rolul antrenamentului cu exerciții în combinație cu alte terapii, cum ar fi terapia de resincronizare cronotropă, tocmai acum sunt studiate. Efectele relative ale exercițiilor fizice în subpopulațiile din studiul HF-ACTION care au arătat cel mai mare beneficiu (de exemplu, la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolica de clasa III NYHA și la femei) ar trebui explorate în continuare. În cele din urmă, rolul antrenamentului aerobic - al cărui beneficiu poate fi în reducerea efectelor adverse hipertrofice cardiace ale hipertensiunii pe termen lung pentru tratamentul insuficienței cardiace diastolice - ar trebui să fie un domeniu activ de investigație.

REFERINȚE


Lee, AP, Ice, R., Blessey, R., et al. (1979). Efectele pe termen lung ale antrenamentului fizic asupra pacienților coronarieni cu funcție ventriculară afectată. Circulație, 60, 1519-1526.

Conn, EH, Williams, RS și Wallace, AG (1982). Răspunsuri la efort înainte și după condiționarea fizică la pacienții cu funcția ventriculară stângă deprimată sever. Am J Cardiol, 49, 296-300.

Franciosa, JA, Park, M. și Levine, TB (1982). Lipsa corelației între capacitatea de efort și indicii de performanță a ventriculului stâng în repaus în insuficiența cardiacă. Am J Cardiol, 47, 33-39.

Higginbotham, MB, Morris, KG, Coleman, RE, et al. (1984). Diferențele legate de sex în răspunsul cardiac normal la exercițiul vertical. Circulation, 70, 357-366.

Fleg, JL, O'Connor, F., Gerstenblith, G., și colab. (1995). Impactul vârstei asupra răspunsului cardiovascular la exercițiul vertical dinamic la bărbați și femei sănătoși. J Appl Physiol, 78, 890-900.

Schulman, SP, Fleg, JL, Goldberg, AP și colab. (1996). Continuu de performanță cardiovasculară într-o gamă largă de niveluri de fitness la bărbații în vârstă sănătoși. Circulation, 94, 359-367.

Wilson, JR, Martin, JL, Schwartz, D., și colab. (1984). Intoleranța la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rolul fluxului nutritiv afectat la mușchiul scheletic. Circulation, 69, 1079-1087.

Duscha, BD, Schulze, PC, Robbins, JL și Forman, DE (2008). Implicațiile insuficienței cardiace cronice asupra sistemului vascular periferic și a mușchilor scheletici înainte și după antrenamentul fizic. Insuficiență cardiacă Rev, 13, 21-37.

Sullivan, MJ și Cobb, FR (1992). Răspunsul hemodinamic central la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Piept, 101(S Suppl.), S340-S346.

Hakki, A. -H., Weinreich, DJ, DePace, NL, et al. (1984). Corelația dintre capacitatea de efort și funcția ventriculară stângă la pacienții cu funcția ventriculară stângă sever deprimată. J Card Rehabil, 4, 38-43.

Shen, WF, Roubin, GS, Hirasawa, K., şi colab. (1985). Volumul ventriculului stâng şi răspunsul fracţiei de ejecţie la efort în insuficienţa cardiacă congestivă cronică: diferenţe între cardiomiopatia dilatată şi infarctul miocardic anterior. Am J Cardiol, 55, 1027-1031.

Wilson, JR, Rayos, G., Keoh, TK şi colab. (1995). Disocierea dintre consumul maxim de oxigen la efort şi disfuncţia hemodinamică la potenţialii candidaţi la transplant de inimă. J Am Coll Cardiol, 26, 429-435.

Roubin, GS, Anderson, SD, Shen, WF şi colab. (1990). Baza hemodinamică şi metabolică a toleranţei afectate la efort la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă. J Am Coll Cardiol, 15, 986-994.

Franciosa, JA, & Cohn, JN (1979). Efectul dinitratului de izosorbid asupra răspunsului la efort sub-maxim şi maxim la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 43, 1009-1014.

Ginks, WR şi Redwood, DR (1980). Efectele hemodinamice ale hidralazinei în repaus şi în timpul efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Br Heart J, 44, 259-264.

Wilson, JR, Rayos, G., Yeoh, TK şi colab. (1995). Disocierea dintre simptomele de efort şi funcţia circulatorie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Tiraj, 92, 47-53.

Zelis, R., & Sinoway, LI (1988). Fluxul sanguin regional în insuficienţa cardiacă congestivă: conceptul de mecanisme compensatorii cu constante de timp scurt şi lung. Am J Cardiol, 62, E2-E8.

Zelis, R., Mason, DT, & Braunwald, E. (1968). O comparaţie a efectelor stimulilor vasodilatatori asupra vaselor de rezistenţă periferice la subiecţii normali şi la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Clin Invest, 47, 960-970.

Zelis, R., & Flaim, SF (1982). Modificări ale tonusului vasomotor în insuficienţa cardiacă congestivă. Prog Cardiovasc Dis, 24, 437-459.

Zelis, R., Longhurst, J., Capone, RJ, şi colab. (1974). O comparaţie a fluxului sanguin regional şi a utilizării oxigenului în timpul exerciţiului dinamic al antebraţului la subiecţii normali şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 50, 137-143.

Sullivan, MJ, Knight, JD, Higginbotham, MB, şi colab. (1989). Relaţia dintre hemodinamica centrală şi periferică în timpul efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 80, 769-781.

LeJemtel, TH, Maskin, CS, Lucido, D., et al. (1986). Eşecul creşterii fluxului sanguin maxim al membrelor ca răspuns la exerciţiul unui picior faţă de două picioare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Circulation, 74, 245-251.

Sharma, R., Coats, AJ şi Anker, SD (2000). Rolul mediatorilor inflamatori în insuficienţa cardiacă cronică: citokine, oxid nitric şi endotelina-1. Int J Cardiol, 72, 175-186.

McMurray, JJ, Ray, SG, Abdullah, I., şi colab. (1992). Endotelina plasmatică în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 85, 1374-1379.

Longhurst, J., Capone, RJ, & Zelis, R. (1975). Evaluarea grosimii membranei bazale capilare a muşchilor scheletici în insuficienţa cardiacă congestivă. Piept, 67, 195-198.

Sinoway, L., Minotti, J., Musch, T., et al. (1987). Vasodilataţia metabolică îmbunătăţită secundară terapiei diuretice în insuficienţa cardiacă congestivă decompensată secundară bolii coronariene. Am J Cardiol, 60, 107-111.

Wilson, JR, & Ferraro, N. (1985). Efectul sistemului renină-angiotensină asupra circulaţiei membrelor şi metabolismului în timpul efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 6, 556-563.

Sinoway, LI, Shenberger, J., Wilson, J., şi colab. (1987). Un protocol de lucru pentru antebraţ de 30 de zile creşte fluxul sanguin maxim al antebraţului. J Appl Physiol, 62, 1063-1067.

Sinoway, LI (1988). Efectul stimulilor de condiţionare şi decondiţionare asupra fluxului sanguin determinat metabolic la oameni şi implicaţii pentru insuficienţa cardiacă congestivă. A.m. J. Cardiol, 62, 45E-48E.

Massie, BM, Conway, M., Yonge, R., şi colab. (1987). Metabolismul muşchilor scheletici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: relaţie cu severitatea clinică şi fluxul sanguin. Circulation, 76, 1009-1019.

Wilson, JR, Fink, L., Maris, J., et al. (1985). Evaluarea metabolismului energetic în muşchiul scheletic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu rezonanţă magnetică nucleară cu fosfor-31. Circulation, 71, 57-62.

Lipkin, DP, Jones, DA, Round, JM şi colab. (1988). Anomalii ale muşchilor scheletici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Int J Cardiol, 18, 187-195.

Sullivan, MJ, Green, HJ şi Cobb, FR (1990). Biochimia şi histologia muşchilor scheletici la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă de lungă durată. Circulation, 81, 518-527.

Drexler, H., Riede, U., Munzel, T., şi colab. (1992). Alterări ale muşchiului scheletic în insuficienţa cardiacă cronică. Circulaţie, 85, 1751-1759.

Sullivan, MJ, Duscha, BD, Klitgaard, H., şi colab. (1997). Expresia alterată a lanţului greu de miozină în muşchiul scheletic uman în insuficienţa cardiacă cronică. Med Sci Sports Exer, 29, 860-866.

Hambrecht, R., Fiehn, E., Yu, J., şi colab. (1997). Efectele antrenamentului de anduranţă asupra ultrastructurii mitocondriale şi distribuţiei tipului de fibre în muşchiul scheletic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă. J Am Coll Cardiol, 29, 1067-1073.

Duscha, BD, Kraus, WE, Sullivan, MJ şi colab. (1999). Densitatea capilară a mușchiului scheletic: un mecanism care contribuie la intoleranța la efort în insuficiența cardiacă cronică de clasa II-III, independent de alte modificări periferice. J Am Coll Cardiol, 33, 1956-1963.

Katz, SD, Krum, H., Kahn, T., şi colab. (1996). Vasodilataţia indusă de efort în circulaţia antebraţului la subiecţii normali şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: rolul oxidului nitric derivat din endoteliu. J Am Coll Cardiol, 28, 585-590.

Drexler, H., Hayoz, D., Munzel, T., şi colab. (1992). Funcţia endotelială în insuficienţa cardiacă congestivă cronică. Am J Cardiol, 69, 1596-1601.

Tagawa, T., Imaizumi, T., Endo, T., et al. (1994). Rolul oxidului nitric în hiperemia reactivă în vasele antebraţului uman. Circulation, 90, 2285-2290.

Loscalzo, J., & Vita, JA (1994). Ischemie, hiperemie, exerciţii fizice şi oxid nitric: fiziologie complexă şi adaptări moleculare complexe. Circulation, 90, 2556-2559.

Gilligan, DM, Panza, JA, Kilcoyne, CM, et al. (1994). Contribuţia oxidului nitric derivat din endoteliu la vasodilataţia indusă de efort. Circulation, 90, 2853-2858.

Hirooka, Y., Imaizumi, T., Tagawa, T., et al. (1994). Efectele L-argininei asupra vasodilataţiei ischemice şi induse de acetilcolină a antebraţului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 90, 658-668.

Nakamura, M., Ishikawa, M., Funakoshi, T., et al. (1994). Vasodilataţia periferică atenuată dependentă de endoteliu şi caracteristicile clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am Heart J, 128, 1164-1169.

Hambrecht, R., Fiehn, E., Weigl, C., şi colab. (1998). Exerciţiul fizic regulat corectează disfuncţia endotelială şi îmbunătăţeşte capacitatea de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 98, 2709-2715.

Piepoli, M., Clark, AL, & Volterrani, M. (1996). Contribuţia muşchilor aferenti la răspunsurile hemodinamice, autonome şi ventilatorii la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Efectele antrenamentului fizic. Circulation, 93, 940-952.

Clark, AL şi Poole-Wilson, PA (1996). Limitarea efortului în insuficienţa cardiacă cronică: rolul central al periferiei. J Am Coll Cardiol, 28, 1092-1102.

Ponikowski, P., Chua, TP, Anker, SD şi colab. (2001). Hipersensibilitate la chemoreceptori periferici: un semn de rău augur la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 104, 544-549.

Ponikowski, PP, Chua, TP, Francis, DP şi colab. (2001). Hiperactivitatea ergoreceptorilor musculari reflectă deteriorarea stării clinice şi controlul reflexului cardiorespirator în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 104, 2324-2330.

Fletcher, G., Balady, GJ, Amsterdam, E., et al. (2001). Standarde de exerciţii pentru testare şi antrenament. O declaraţie a Asociaţiei Americane a Inimii. Circulaţie, 104, 1694-1740.

Fleg, JL, Pina, IL, Balady, GJ, et al. (2000). Evaluarea capacităţii funcţionale în aplicaţiile clinice şi de cercetare: un aviz de la Comitetul pentru exerciţii, reabilitare şi prevenire, Consiliul pentru cardiologie clinică, Asociaţia Americană a Inimii. Circulaţie, 102, 1591-1597.

Guyatt, GH, Sullivan, MJ, Thompson, PJ şi colab. (1985). Mersul de 6 minute: o nouă măsură a capacităţii de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Can Med Assoc J, 132, 919-923.

Lucas, C., Stevenson, LW, Johnson, W., şi colab. (1999). Mersul de 6 minute şi consumul maxim de oxigen în insuficienţa cardiacă avansată: capacitate aerobă şi supravieţuire. Am Heart J, 138, 618-624.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Grupul de studiu al insuficienţei cardiace cu carvedilol din SUA. NEngl J Med, 334, 1349-1355.

Pina, IL, Balady, GJ, Hanson, P., et al. (1995). Ghid pentru laboratoarele de teste clinice de efort. O declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la Comitetul pentru exerciţii fizice şi reabilitare cardiacă, Asociaţia Americană a Inimii. Circulation, 91, 212-221.

Keteyian, SJ, Isaac, D., Thadani, U., et al. (2009). Siguranţa testării de efort cardiopulmonar cu simptome limitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică din cauza disfuncţiei sistolice ventriculare stângi severe. Am Heart J, 158 (Supliment 4), S72-S77.

Mancini, DM, Eisen, H., Kussmaul, W., şi colab. (1991). Valoarea consumului maxim de oxigen la efort pentru momentul optim al transplantului cardiac la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 83, 778-786.

Myers, J., Arena, R., Franklin, B., et al. (2009). Recomandări pentru laboratoarele de exerciţii clinice: o declaraţie ştiinţifică de la American Heart Association. Circulaţie,

3144-3161.

Feldman, MD şi Beller, GA (1990). Este regurgitarea mitrală secundară în insuficienţa cardiacă congestivă un marker de importanţă clinică? J Am Coll Cardiol, 15, 174-180.

Ziesche, S., Cobb, FR, Cohn, JN, şi colab. (1993). Combinaţia de hidralazina şi dinitrat de izosorbid îmbunătăţeşte toleranţa la efort în insuficienţa cardiacă. Circulation, 87(Suppl VI), VI-56-VI-64.

Forman, DE, Clare, R., Kitzman, DW, et al. (2009). Relaţia între vârstă şi performanţa la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: studiul HF-ACTION. Am Heart J, 158( Suppl. 4), S6-S15.

Milani, RV, Mehra, MR, Reddy, TK şi colab. (1996). Raportul ventilaţie/producţie de dioxid de carbon în timpul exerciţiului precoce prezice o capacitate funcţională slabă în insuficienţa cardiacă congestivă. Heart, 76, 393-396.

Cicoira, M., Davos, CH, Florea, V., et al. (2001). Insuficienţa cardiacă cronică la vârstnici foarte în vârstă: starea clinică, supravieţuirea şi factorii de prognostic la 188 de pacienţi cu vârsta peste 70 de ani. Am Heart J, 142, 174-180.

Scrutinio, D., Passantino, A., Lagioia, R., et al. (1998). Procentul atins din consumul maxim de oxigen la efort previzionat şi cinetica recuperării consumului de oxigen după efort pentru stratificarea riscului în insuficienţa cardiacă cronică. Int J Cardiol, 64, 117-124.

Myers, J., Gianrossi, R., Schwitter, J., et al. (2001). Efectul antrenamentului asupra cineticii absorbţiei de oxigen după exerciţiu la pacienţii cu funcţie ventriculară redusă. Piept,

1206-1211.

Hepple, RT, Liu, PP, Plyley, MJ şi colab. (1999). Cinetica absorbţiei de oxigen în timpul efortului în insuficienţa cardiacă cronică: influenţa rezervei vasculare periferice. Clin Sci (Londra), 97, 569-577.

Tanabe, Y., Takahashi, M., Hosaka, Y., et al. (2000). Recuperarea prelungită a debitului cardiac după efort maxim la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 35, 1228-1236.

Jette, M., Heller, R., Landry, F., şi colab. (1991). Program de exerciţii fizice randomizat de patru săptămâni la pacienţii cu funcţia ventriculară stângă afectată. Circulation, 84, 1561-1567.

Lebrun, F., Lancellotti, P., & Pierard, LA (2001). Cuantificarea insuficienţei mitrale funcţionale în timpul efortului pe bicicletă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 38, 1685-1692.

Pina, IL şi Fitpatrick, JT (1996). Exerciţii fizice şi insuficienţă cardiacă. O recenzie. Cufăr, 110, 1317-1327.

Genth-Zotz, S., Zotz, RJ, Sigmund, M., şi colab. (2000). Studiu MIC: metoprolol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată: efecte asupra funcţiei ventriculare şi a testelor de efort cardiopulmonar. Eur J Heart Fail, 2, 175-181.

Agarwal, AK şi Venugopalan, P. (2001). Efectul benefic al carvedilolului asupra răspunsului frecvenţei cardiace la efort la pacienţii digitalizaţi cu insuficienţă cardiacă în fibrilaţie atrială din cauza cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Eur J Heart Fail, 3, 437-440.

Gullestad, L., Manhenke, C., Aarsland, T., et al. (2001). Efectul metoprololului CR/XL asupra toleranţei la efort în insuficienţa cardiacă cronică - un substudiu al studiului MERIT-HF. Eur J Heart Fail, 3, 463-468.

Desai, MY (2001). De la Pena-Almaguer E, Mannting F. Recuperarea anormală a ritmului cardiac după exerciţiu ca reflectare a unui răspuns cronotrop anormal. Am J Cardiol, 87, 1164-1169.

Bensimhon, DR, Leifer, ES, Ellis, SJ, et al. (2008). Reproductibilitatea consumului maxim de oxigen şi a altor parametri de testare la efort cardiopulmonar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă (din insuficienţa cardiacă şi un studiu controlat care investighează rezultatele antrenamentului la efort). Am J Cardiol, 102, 712-717.

Braith, RW, Clapp, L., Brown, T., şi colab. (2000). Stimularea receptivă la frecvenţă îmbunătăţeşte toleranţa la efort la beneficiarii de transplant de inimă. Un studiu pilot. JCardiopulm Rehabil, 20, 377-382.

Lampman, RM şi Knight, BP (2000). Prescrierea antrenamentului de exerciţii pentru pacienţii cu defibrilatoare. Am J Phys Med Rehabil, 79, 292-297.

O'Connor, CM, Whellan, DJ, Lee, KL şi colab. (2009). Eficacitatea şi siguranţa antrenamentului fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION. JAMA, 301, 1439-1450.

Pina, IL (1995). Candidaţii optimi pentru transplant de inimă: este 14 numărul magic? J Am Coll Cardiol, 26, 436-437.

Whellan, DJ, O'Connor, CM, Lee, KL şi colab. (2007). Insuficienţa cardiacă şi un studiu controlat care investighează rezultatele antrenamentului cu exerciţii fizice (HF-ACTION): proiectare şi justificare. Am Heart J, 153, 201-211.

Coats, AJS, Adamopoulos, S., Radaelli, A., et al. (1992). Test controlat al antrenamentului fizic în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation, 85, 2119-2131.

Belardinelli, R., Georgiou, G., Cianci, G., et al. (1995). Antrenamentul fizic îmbunătăţeşte umplerea diastolică a ventriculului stâng la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. Circulation, 91, 2775-2784.

Hambrecht, R., Neibauer, J., Fiehn, E., şi colab. (1995). Antrenamentul fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă: efecte asupra fitnessului cardiorespirator şi anomalii ultrastructurale ale muşchilor picioarelor. J Am Coll Cardiol, 25, 1239-1249.

Keteyian, S., Levine, A., Brawner, CA, et al. (1996). Antrenamentul fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med, 124, 1051-1057.

Dubach, P., Myers, J., Dziekan, G., et al. (1997). Efectul antrenamentului de mare intensitate asupra răspunsului hemodinamic central la efort la bărbaţii cu funcţie ventriculară stângă redusă. J Am Coll Cardiol, 29, 1591-1598.

Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., et al. (1999). Studiu randomizat, controlat de antrenament pe termen lung cu exerciţii fizice moderate în insuficienţa cardiacă cronică: efecte asupra capacităţii funcţionale, calităţii vieţii şi rezultatul clinic. Circulation, 99, 1173-1182.

Belardinelli, R., Scocco, V., Mazzanti, M., et al. (1992). [Efectele antrenamentului aerobic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică moderată.]. G Ital Cardiol, 22, 919-930.

Radaelli, A., Coats, AJ, Leuzzi, S., et al. (1996). Antrenamentul fizic îmbunătăţeşte controlul simpatic şi parasimpatic al ritmului cardiac şi al vaselor periferice în insuficienţa cardiacă cronică. Clin Sci (Londra), 91 (Suppl), 92-94.

Tyni-Lenne, R., Gordon, A., Jansson, E., şi colab. (1997). Antrenamentul de anduranţă a muşchilor scheletici îmbunătăţeşte capacitatea oxidativă periferică, toleranţa la efort şi calitatea vieţii legate de sănătate la femeile cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică secundară fie cardiomiopatiei ischemice, fie cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Am J Cardiol, 80, 1025-1029.

Callaerts-Vegh, Z., Wenk, M., Goebbels, U., et al. (1998). Influenţa antrenamentului fizic intensiv asupra eliminării nitraţilor urinari şi a nivelurilor plasmatice de endotelina-1 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Cardiopulm Rehabil, 18, 450-457.

Reinhart, WH, Dziekan, G., Goebbels, U., et al. (1998). Influenţa antrenamentului asupra vâscozităţii sângelui la pacienţii cu boală coronariană şi afectare a funcţiei ventriculare stângi. Am Heart J, 135, 379-382.

Taylor, A. (1999). Răspunsul fiziologic la o perioadă scurtă de antrenament la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Physiother Res Int, 4, 237-249.

Sturm, B., Quittan, M., Wiesinger, GF, et al. (1999). Antrenament cu exerciţii de intensitate moderată cu elemente de aerobic step la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă. Arch Phys Med Rehabil, 80, 746-750.

Keteyian, SJ, Brawner, CA, Schairer, JR, et al. (1999). Efectele antrenamentului fizic asupra incompetenţei cronotrope la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 138, 233-240.

Maiorana, A., O'Driscoll, G., Cheetham, C., et al. (2000). Antrenamentul combinat de exerciţii aerobice şi de rezistenţă îmbunătăţeşte capacitatea funcţională şi forţa în CHF. J Appl Physiol, 88, 1565-1570.

Meyer, K., Schwaibold, M., Westbrook, S., şi colab. (1996). Efectele antrenamentului pe termen scurt şi ale restricţiei activităţii asupra capacităţii funcţionale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică severă. Am J Cardiol, 78, 1017-1022.

Gottlieb, SS, Fisher, ML, Freudenberger, R., et al. (1999). Efectele antrenamentului asupra performanţei de vârf şi a calităţii vieţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Card Fail, 5, 188-194.

Kiilavuori, K., Naveri, H., Leinonen, H., et al. (1999). Efectul antrenamentului fizic asupra statusului hormonal şi a răspunsului hormonal la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică. Eur Heart J, 20, 456-464.

Hambrecht, R., Gielen, S., Linke, A., et al. (2000). Efectele antrenamentului fizic asupra funcţiei ventriculare stângi şi rezistenţei periferice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. JAMA, 283, 3095-3101.

Tyni-Lenne, R., Dencker, K., Gordon, A., şi colab. (2001). Antrenamentul muscular local cuprinzător creşte capacitatea de lucru aerobă şi calitatea vieţii şi scade activarea neurohormonală la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 3, 47-52.

Linke, A., Schoene, N., Gielen, S., et al. (2001). Disfuncţia endotelială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: efectele sistemice ale antrenamentului la nivelul membrelor inferioare. J Am Coll Cardiol, 37, 392-397.

Kubo, SH, Rector, TC, Williams, RE, et al. (1991). Vasodilataţia dependentă de endoteliu este atenuată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 84, 1589-1596.

Keteyian, SJ, Duscha, BD, Browner, CA şi colab. (2003). Diferenţele de gen între bărbaţi şi femei în ceea ce priveşte muşchiul scheletic şi răspunsul la antrenamentul la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 145, 912-918.

Cicoira, M., Zanolla, L., Franceschini, L., et al. (2001). Masa musculară scheletică prezice în mod independent consumul maxim de oxigen şi răspunsul ventilator în timpul efortului la pacienţii noncachectici cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 37, 2080-2085.

Chomsky, DB, Lang, CC, Rayos, GH şi colab. (1996). Testarea de efort hemodinamică. Un instrument valoros în selecţia candidaţilor la transplant cardiac. Circulation, 94, 3176-3183.

Gordon, A., Tyni-Lenne, R., & Jansson, E. (1999). Efectele benefice ale antrenamentului fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu răspuns scăzut al debitului cardiac la efort: o comparaţie a două modele de antrenament. J Intern Med, 246, 175-182.

Dizekan, G., Myers, J., Goebbels, U., şi colab. (1998). Efectele antrenamentului fizic asupra fluxului sanguin la nivelul membrelor la pacienţii cu funcţie ventriculară redusă. Am Heart J, 136, 22-30.

Adamopoulos, S., Parissis, J., Karatzas, D., et al. (2002). Antrenamentul fizic modulează citokinele proinflamatorii şi sistemul solubil Fas/ligand Fas solubil la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 39, 653-663.

Echt, DS, Liebson, PR, Mitchell, LB, et al. (1991). Mortalitatea şi morbiditatea la pacienţii cărora li se administrează encainidă, flecainidă sau placebo. Procesul de suprimare a aritmiei cardiace. N Engl J Med, 324, 781-788.

Hulley, S., Grady, D., Bush, T., şi colab. (1998). Studiu randomizat de estrogen plus progestativ pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la femeile aflate în postmenopauză. Grupul de cercetare al studiului de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progestinului (HERS). JAMA, 280, 605-613.

Rossouw, JE, Anderson, GL, Prentice, RL şi colab. (2002). Riscuri şi beneficii ale estrogenului plus progestativ la femeile sănătoase aflate în postmenopauză: principalele rezultate ale studiului controlat randomizat al Women's Health Initiative. JAMA, 288, 321-333.

Giannuzzi, P., Temporelli, PL, Corra, U., et al. (1997). Atenuarea remodelării nefavorabile prin antrenament la pacienţii postinfarct cu disfuncţie ventriculară stângă: rezultate ale studiului Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD). Tiraj, 96, 1790-1797.

Giannuzzi, P., Temporelli, PL, Corra, U., et al. (2003). Efectul antiremodelare al antrenamentului pe termen lung la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă: rezultatele studiului Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF). Circulation, 108, 554-559.

McKelvie, RS, Teo, KK, Roberts, R., et al. (2002). Efectele antrenamentului cu exerciţii fizice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). Am Heart J, 144, 23-30.

Wielenga, RP, Huisveld, IA, Bol, E., et al. (1999). Siguranţa şi efectele antrenamentului fizic în insuficienţa cardiacă cronică. Rezultatele studiului privind insuficienţa cardiacă cronică şi exerciţiile fizice gradate (CHANGE). Eur Heart J, 20, 872-879.

Willenheimer, R., Erhardt, L., Cline, C., et al. (1998). Antrenamentul fizic în insuficienţa cardiacă îmbunătăţeşte calitatea vieţii şi capacitatea de efort. Eur Heart J, 19, 774-781.

Smart, N. şi Marwick, TH (2004). Antrenamentul fizic pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă: o revizuire sistematică a factorilor care îmbunătăţesc mortalitatea şi morbiditatea. Am J Med, 116, 693-706.

Dracup, K., Evangelista, LS, Hamilton, MA, et al. (2007). Efectele unui program de exerciţii la domiciliu asupra rezultatelor clinice în insuficienţa cardiacă. Am Heart J, 154, 877-883.

Flynn, KE, Pina, IL, Whellan, DJ şi colab. (2009). Efectele antrenamentului fizic asupra stării de sănătate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION. JAMA, 301, 1451-1459.

Patwala, AY, Woods, PR, Sharp, L., et al. (2009). Maximizarea beneficiului pacientului de pe urma terapiei de resincronizare cardiacă cu adăugarea unui antrenament de exerciţii structurat: un studiu controlat randomizat. J Am Coll Cardiol, 53, 2332-2339.

CAPITOLUL 58

# Managementul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu malignitate

Edward TH Yeh, Courtney L. Bickford şi Yusuf Hassan

Odată cu progresele în tratamentul modern al cancerului, rezultatele pacienţilor s-au îmbunătăţit dramatic, rezultând o durată de viaţă mai lungă pentru aceşti pacienţi. Cu toate acestea, cu o supravieţuire prelungită, mai mulţi pacienţi cu cancer sunt expuşi riscului de a dezvolta probleme cardiovasculare, inclusiv insuficienţă cardiacă. În plus, strategiile preventive, inclusiv prevenirea primară a bolii aterosclerotice coronariene, ar trebui să facă parte din managementul pacienţilor cu cancer.3 Pacienţii cu cancer dezvoltă frecvent complicaţii în sistemul cardiovascular. Aceste complicaţii pot apărea ca urmare a bolii invazive local sau a metastazelor la distanţă. Sistemul cardiovascular poate fi afectat şi de complicaţii indirecte, în special sindroame de hipervâscozitate, rezultate din tulburări mieloproliferative sau leucemii. În cele din urmă, mai multe dintre terapiile utilizate pentru tratarea cancerului, inclusiv radiaţiile, chimioterapicele tradiţionale şi aşa-numitele terapii direcţionate care vizează factorii care sunt cauzali sau care promovează creşterea cancerului şi metastazele, pot fi, de asemenea, toxice pentru inimă şi sistemul cardiovascular (Tabelul 58-1). Acest capitol se concentrează pe terapiile tradiţionale şi direcţionate care pot provoca insuficienţă cardiacă. Complicaţiile suplimentare ale terapiilor pentru cancer sunt revizuite în altă parte.4

## ANTRACICLINE

Antraciclinele aprobate în prezent în Statele Unite - doxorubicina (Adriamycin), daunorubicina (Cerubidine), epirubicina (Ellence) şi idarubicina (Idamicinul) - sunt componente cheie ale multor regimuri chimioterapeutice, având eficacitate demonstrată în tratamentul limfoamelor şi al multor tumori cu celule solide de sân şi pulmonare mici. Această clasă de agenţi chimioterapeutici este, de asemenea, în mod clar cea mai cardiotoxică până în prezent: în situaţia acută, ei produc aritmii, disfuncţie ventriculară stângă (LV) şi pericardită; în situaţia cronică, acestea produc disfuncţie VS şi insuficienţă cardiacă (vezi Tabelul 58-1).

Cardiotoxicitatea indusă de antracicline este de obicei legată de doză şi se crede că rezultă, printre altele, din formarea de radicali liberi care dăunează miocardului.5-0 Toxicitatea antraciclinei este cel mai probabil legată de radicalii liberi de oxigen; în special, combinaţia de doxorubicină, fier feric şi radical liber duce la deteriorarea mitocondrială şi moartea celulelor miocitelor. Radicalul liber de oxigen generat prin fragmentul semichinonic al moleculei cauzează peroxidarea lipidelor şi duce la deteriorarea celulelor. Acest lucru poate explica modul în care agenţii chelatori, cum ar fi dexrazoxanul, funcţionează ca un agent cardioprotector la pacienţii cărora li se administrează doxorubicină.7 Alte autorităţi

consideră că un aflux mare de calciu în celulă poate fi parţial responsabil.8-10 Reglarea în jos a receptorilor p-adrenergici

**TABEL 58—1 I Medicamente pentru cancer care pot provoca disfuncţie ventriculară stângă sau insuficienţă cardiacă**

CH 58

XRT, terapie cu raze X.

la 5% dintre pacienţii care au primit 400 mg/m2, la 7% până la 26% dintre pacienţii care au luat 550 mg/m2 şi la 18% până la 48% dintre pacienţii care au primit 700 mg/m2.4,16-18

Spre deosebire de doxorubicină, epirubicina sau idarubicina pare să cauzeze o incidenţă mai scăzută a insuficienţei cardiace.19-20 Dezvoltarea cardiomiopatiei asociate cu antracicline este influenţată de factori precum doza cumulativă, administrarea intravenoasă în bolus, doze unice mai mari, antecedente de iradiere anterioară, utilizarea altor agenţi concomitenţi cunoscuţi a avea efect phosphozumab, cardiotoxic şi trassciclomidă. paclitaxel), sexul feminin, boala cardiovasculară subiacentă, vârsta (vârsta tânără şi înaintată; Figura 58-1) şi durata crescută de la finalizarea regimului cu antracicline.4,21-23.

Astfel, prevenirea cardiotoxicităţii induse de antracicline necesită scăderea concentraţiilor miocardice de antracicline şi metaboliţi ai acestora, ceea ce poate fi realizat prin modificarea metodei de administrare a antraciclinei (de exemplu, perfuzie continuă vs. administrare în bolus). Alte măsuri preventive includ utilizarea analogilor de antracicline (de exemplu, idarubicină, epirubicină, mitoxantronă) sau antracicline lipozomale, administrarea de agenţi cardioprotectori (de exemplu, dexrazoxan) şi utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi p-blocante (discutate mai târziu) pentru atenuarea efectului antraciclinelor. inima.4,24-26

Monitorizarea şi toxicitatea antraciclinei

Funcţia VS trebuie evaluată la pacienţi la momentul iniţial, înainte de iniţierea terapiei cu antracicline şi trebuie monitorizată periodic după aceea, mai ales când doza cumulativă depăşeşte 350 până la 400 mg/m2,57,58 pentru doxorubicină sau dozele comparabile pentru celelalte antracicline. Bazându-se doar pe anamneză şi pe examenul fizic, clinicienii pot rata deteriorarea semnificativă a funcţiei VS la un număr substanţial de pacienţi. Măsurările de rutină ale troponinei nu sunt foarte predictive, cu excepţia pacienţilor care

primesc chimioterapie în doze mari (pentru tratamentul tumorilor maligne agresive). Dintre aceşti pacienţi, cei care vor dezvolta disfuncţie VS pot fi identificaţi printr-un nivel crescut al troponinei I cu sensibilitate ridicată, deşi precizie predictivă scăzută. Un nivel negativ de troponina I a fost unul puternic

**FIGURA 58-1 Riscul de insuficienţă cardiacă congestivă asociată cu doxorubicină în funcţie de vârsta pacientului: Doza cumulată de doxorubicină la debutul insuficienţei cardiace congestive asociate cu doxorubicină la 630 de pacienţi, în funcţie de vârsta pacientului (mai în vârstă sau mai mică de 65 de ani [a]). (Redesenat din Swain SM, Whaley FS, Ewer MS: Insuficienţă cardiacă congestivă la pacienţii trataţi cu doxorubicină: o analiză retrospectivă a trei studii. Cancer 2003;97:2869.)**

predictor al cărui pacienţi nu ar prezenta deteriorarea funcţiei VS.27

AGENȚI ALCHILANȚI

Ciclofosfamidă

Ciclofosfamida este un agent alchilant utilizat în tratamentul limfoamelor, al unor tipuri de leucemii şi al unor tumori solide. Spre deosebire de antracicline, cardiotoxicitatea ciclofosfamidei pare să fie legată de doza totală administrată la un moment dat, mai degrabă decât de doza cumulată. Insuficienţa cardiacă asociată cu ciclofosfamidă apare la doze mari (>150 mg/kg şi 1,5 g/m2/zi) la 7% până la 28% dintre pacienţi.4-19-28-30 Manifestările clinice ale cardiotoxicităţii variază de la revărsate pericardice asimptomatice până la insuficienţă cardiacă şi miopericardită, care apar la 28-10 zile de la prima administrare10. ciclofosfamidă.4-19 Pe lângă doza totală, factorii de risc pentru cardiotoxicitate includ terapia anterioară cu antraciclină sau mitoxantronă şi radiaţiile mediastinale.19-29

Deşi mecanismul precis al cardiotoxicităţii ciclofosfamidei este necunoscut, se teoretizează că ciclofosfamida cauzează leziuni endoteliale directe, urmate de extravazarea metaboliţilor toxici care duc la deteriorarea cardiomiocitelor, hemoragie interstiţială şi edem4,19,29-31. ischemia miocardică cauzată de vasospasmul coronarian sunt alte mecanisme propuse de cardiotoxicitate legată de ciclofosfamidă.4,19.

Ifosfamidă

Ifosfamida este un agent alchilant înrudit cu ciclofosfamida utilizat pentru a trata o varietate de afecţiuni maligne. Ca şi ciclofosfamidă, ifosfamida provoacă cardiotoxicitate în funcţie de doză (doze > 12,5 g/m2).4,19 Într-o revizuire retrospectivă a pacienţilor cu limfom avansat sau carcinom trataţi cu ifosfamidă în doză mare ca parte a chimioterapiei combinate cu transplant de măduvă osoasă autologă, cardiotoxicitatea s-a dezvoltat la pacienţii cu transplant de măduvă osoasă autologă. eşecul a apărut în decurs de 6 până la 23 de zile după prima doză de ifosfamidă.4,19

Deoarece ifosfamida şi ciclofosfamida sunt similare structural, este probabil ca ifosfamida să poată induce insuficienţă cardiacă printr-un mecanism similar. În plus, deoarece ifosfamida provoacă nefrotoxicitate, se crede că această scădere a ratei de filtrare glomerulară poate întârzia eliminarea metaboliţilor cardiotoxici. Alţi factori, cum ar fi tulburările fluidelor, dezechilibrul acido-bazic şi tulburările electrolitice legate de defectele tubulare pot contribui, de asemenea, la problemele cardiace.4,32

AGENŢI ANTIMICROTUBULULI

Docetaxel

Incidenţa insuficienţei cardiace asociate cu docetaxel variază de la 2,3% la 8%.4,33,34 Într-un studiu în care docetaxel plus doxorubicină şi ciclofosfamidă (TAC) a fost comparat cu fluorouracil plus doxorubicină şi ciclofosfamidă (FAC), incidenţa globală a insuficienţei cardiace la 55% în rândul primitorilor a fost de 55% FAC în rândul receptorilor TAC. La 70 de luni de urmărire, insuficienţa cardiacă a fost raportată la 2,3% dintre beneficiarii TAC, în comparaţie cu 0,9% dintre subiecţii FAC.4 Cu toate acestea, într-un alt studiu privind cancerul de sân, incidenţa insuficienţei cardiace induse de docetaxel a fost mai mare (8%).4,34.

Inhibitor de proteazom

Bortezomib (Velcade) este primul inhibitor terapeutic de proteazom testat pe oameni şi a fost aprobat de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) pentru utilizare la pacienţii cu mielom multiplu, o malignitate a celulelor B cu creşterea excesivă a celulelor plasmatice monotipice în măduva osoasă. Conceptul din spatele utilizării inhibitorilor de proteazom este că celulele maligne au proteine modificate care reglează ciclul celular, ceea ce duce la o diviziune celulară mai rapidă şi, la rândul său, la o acumulare crescută de proteine deteriorate. Prin urmare, sănătatea continuă a celulei maligne, spre deosebire de celulele normale, poate fi mai dependentă de degradarea proteinelor 847 deteriorate.

Incidenţa exactă a insuficienţei cardiace asociată cu bort-I ezomib rămâne neclară; totuşi, la 669 de pacienţi cu mielom multiplu care au fost trataţi cu bortezomib sau dexametazonă în doză mare, incidenţa tulburărilor cardiace în timpul tratamentului a fost de 15% cu bortezomib şi 13% cu dexa-CH 58 metazonă. 2 pacienti. Două la sută dintre pacienţii din fiecare dintre grupurile de tratament au dezvoltat insuficienţă cardiacă. Mecanismul insuficienţei cardiace asociat cu bortezomib este necunoscut, dar s-a propus că bortezomibul poate provoca cardiotoxicitate prin inhibarea proteazomului.4,36.

eu n>

AGENŢI TERAPEUTICI ŢINTĂ *

Si.

Tratamentul afecţiunilor maligne s-a schimbat dramatic odată cu apariţia aşa-numitelor terapii ţintite. În comparaţie cu agenţii chimioterapeutici tradiţionali care vizează procesele

celulare de bază care sunt prezente în majoritatea celulelor, agenţii mai noi vizează factori care sunt dereglaţi în mod specific în celulele canceroase. Se anticipa că această abordare ar reduce o serie de efecte toxice care afectează chimioterapicele standard (alopecie, toxicitate gastrointestinală, mielotoxicitate) şi, în acelaşi timp, ar trata cancerul mai eficient. În cea mai mare parte, aceste obiective au fost atinse; cu toate acestea, o serie de preocupări cu privire la cardiotoxicitate au apărut pentru unii agenţi.

Înainte de a discuta despre aceste terapii şi efectele lor toxice, este important să înţelegem aceşti agenţi şi cum funcţionează. Majoritatea agenţilor terapeutici ţintiţi pentru cancer inhibă activitatea tirozin kinazelor (Tabelul 58-2).37 Tirozin kinazele ataşează grupările fosfat la reziduurile de tirozină ale altor proteine, modificând astfel activitatea, localizarea subcelulară sau rata de degradare a proteinei. În celula normală, aceste tirozin kinaze de tip sălbatic (adică normale) joacă multe roluri în reglarea funcţiilor celulare de bază. Cu toate acestea, în leucemii şi cancere, gena care codifică tirozin kinaza cauzală este fie amplificată (care duce la supraexpresie), fie mutată (care duce la o stare activată constitutiv), ceea ce conduce la proliferarea celulelor clonale canceroase sau blochează moartea normală a acestora. Inhibarea acestor kinaze ar putea apoi să întârzie proliferarea celulară sau să induce moartea celulei sau ambele. Cardiotoxicitatea apare atunci când kinaza normală (prezentă în cardiomiocite), care este de asemenea inhibată de agent, joacă un rol central în menţinerea homeostaziei cardiomiocitelor. În unele cazuri, cardiotoxicitatea acestor medicamente poate fi previzibilă, dar în majoritatea cazurilor cardiotoxicitatea nu este previzibilă. Acest lucru se datorează faptului că kinaza ţintită nu a fost cunoscută pentru a oferi o funcţie de întreţinere în miocitul cardiac sau din cauza efectelor „în afara ţintei" (de exemplu, inhibarea tirozin kinazelor, altele decât cele pe care medicamentul a fost proiectat să le ţinte). Majoritatea inhibitorilor de tirozin kinazei concurează cu adenozin trifosfatul pentru legarea la un buzunar al kinazei care este moderat conservat în multe tirozin kinaze. Mai mult de 90 de tirozin kinaze au fost identificate până acum. Cele două clase majore de tirozin kinaze sunt receptor tirozin kinaze (RTK), care au un domeniu extracelular de legare a ligandului şi un domeniu intracelular kinazei care este responsabil pentru semnalizarea celulelor şi tirozin kinaze nonreceptoare (NRTK) care sunt localizate în interiorul celulei.38 Tirozin kinazele sunt importante în transformarea şi diferenţierea celulelor maligne. În plus, există dovezi pentru rolul tirozin kinazelor în angiogeneza tumorală.39 Activarea tirozin kinazelor poate fi implicată în multe tipuri de cancer, cum ar fi leucemiile sau tumorile solide, în care mutaţia genică poate duce la supraexprimarea kinazei şi duce la o stare activată constitutiv, conducând la proliferarea celulelor canceroase şi prevenind apoptoza.

CH 58

**TABELUL 58-2**

**Ţintele tirozin kinazei în tulburările hematologice maligne şi tumorile solide**

*ABL, Abelson tirozin kinaza; aCML, leucemie mieloidă cronică atipică; ARG, gena înrudită cu Abl (ABL2); ALK, kinaza limfomului anaplazic; c-FMS, ***; c-KIT, receptor al factorului de celule stem; c-MET, receptorul factorului de creştere al hepatocitelor; EGFR, receptor al factorului de creştere epidermic; FGFR, receptor al factorului de creştere a fibroblastelor; FLT3, tirozin kinaza 3 asemănătoare Fms; HER2, EGFR-2 uman; JAK2, Janus kinaza 2; NTRK, kinaza receptorului neurotrofinei; PDGFR, receptor al factorului de creştere derivat din trombocite; RET, proto-oncogene ret; SYK, tirozin kinaza splinei; VEGFR, receptorul factorului de creştere endotelial vascular.

Primele terapii ţintite molecular, trastuzumab (Herceptin) şi imatinib (Gleevec), sunt tipice pentru cele două clase generale de inhibitori ai tirozin kinazei: (1) anticorpi monoclonali umanizaţi care vizează receptorii factorilor de creştere de pe suprafaţa celulei canceroase (trastuzumab) şi (2) inhibitori cu molecule mici, fie ai receptorilor căii intracelulare ai celulei canceroase, fie care reglează calea de creştere a celulelor intracelulare. Toate denumirile generice ale anticorpilor monoclonali se termină cu „-mab”, iar toate denumirile generice ale inhibitorilor cu molecule mici se termină cu „-nib”.

Trastuzumab

Trastuzumab, un anticorp monoclonal recombinant umanizat, a fost primul anticorp monoclonal anti-cancer ţintit aprobat de FDA. Trastuzumab a fost aprobat pentru tratamentul cancerului de sân pozitiv al receptorului 2 al factorului de creştere epidermic metastatic (ErbB2). Supraexprimarea receptorului ErbB2 a fost asociată cu tumori mai slab

diferenţiate, rate mai mari de metastaze şi supravieţuire mai scurtă.38 Trastuzumab se leagă de domeniul extracelular al ErbB2, care inhibă creşterea şi provoacă apoptoza celulelor tumorale care exprimă ErbB2. Deşi trastuzumab este foarte bine tolerat în ceea ce priveşte profilul efectelor secundare, insuficienţa cardiacă a fost raportată. Incidenţa globală a trastuzumabului variază în literatură de la 2%-28%. Incidenţa disfuncţiei cardiace variază de la 2%-7% când trastuzumab este utilizat ca monoterapie, 2%-13% când trastuzumab este utilizat în asociere cu paclitaxel şi până la 27% când trastuzumab este utilizat concomitent cu antracicline plus ciclofosfamidă. de cardiotoxicitate a fost de 28%.28 Factorii de risc citaţi pentru CMP indusă de trastuzumab includ vârsta > 50 de ani, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng limită (FEVS) înainte de tratament, istoricul bolilor cardiovasculare, secvenţa în care se administrează chimioterapia şi tratamentul anterior cu antracicline (doze cumulate >300 mg/m2).20-31.

Mecanismul de toxicitate

Deleţia receptorului 2 al factorului de creştere epidermică uman (ErbB) este letală la şoareci în gestaţie, deoarece ventriculul stâng nu se formează corect. Şoarecii cu deleţia specifică cardiacă a ErbB2, după ce dezvoltarea cardiacă a fost completă, au fost viabili. Cu toate acestea, aceşti şoareci au dezvoltat cardiomiopatie dilatată pe măsură ce îmbătrâneau şi au avut o supravieţuire mai scurtă atunci când au fost supuşi supraîncărcării de presiune indusă de bandajul aortic. Activarea ErbB2 indusă de Neuregulin-1 în cardiomiocite activează căile receptorilor extracelular kinazei (ERK) şi fosfoinozitid 3-kinazei (PI3K)/protein kinazei B (Akt) care promovează proliferarea cardiomiocitelor în timpul dezvoltării şi supravieţuirea cardiomiocitelor la vârsta adultă. Apoptoza cardiomiocitelor în inimile cu deficit de ErbB2 nu a fost crescută semnificativ; cu toate acestea, expresia proteinei antiapoptotice Bcl-X a fost crescută. Astfel, inhibarea semnalizării ErbB2 pare să ducă la disfuncţie şi moarte atât în celulele canceroase de sân care supraexprimă receptorul ErbB2, cât şi în cardiomiocite normale (adică, toxicitate „la ţintă”).38-45-47.

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin) este un anticorp monoclonal care recunoaşte toate izoformele factorului de creştere endotelial vascular, blocând astfel activarea kinazei şi angiogeneza tumorii. Bevacizumab a fost primul inhibitor al angiogenezei care a fost disponibil clinic în Statele Unite; a fost foarte eficient în tratarea cancerului colorectal şi este acum aprobat pentru utilizare în combinaţie cu terapia pe bază de 5-fluorouracil pentru carcinomul colorectal metastatic.48 Hipertensiunea arterială este un efect advers frecvent la pacienţii trataţi cu bevacizumab, cu o incidenţă generală raportată că variază de la 4% la 35%.4 Faptul că bevacizumab provoacă inhibarea tensiunii arteriale necontrolate şi semnalul hipertensiunii arteriale este important, deoarece factorul de creştere endotelial (VEGF) şi receptorul factorului de creştere endotelial vascular (VEGFR) au fost implicaţi ca principalele mecanisme care stau la baza insuficienţei cardiace.38 Incidenţa insuficienţei cardiace în rândul pacienţilor care iau bevacizumab variază de la 1,7% la 3%.4 Conform

informaţiilor de prescriere, insuficienţa cardiacă s-a dezvoltat la 1,7% dintre pacienţii trataţi cu trizumab clinic. În plus, două studii clinice de fază III au demonstrat că rata insuficienţei cardiace în afecţiunile tratate cu bevacizumab a fost de 2,2% până la 3%.49,50

Imatinib

Primul inhibitor de molecule mici vizat care a fost utilizat cu succes în afecţiunile maligne a fost imatinib (Gleevac). Acest agent inhibă activitatea proteinei de fuziune, Bcr-Abl, care provine din translocarea cromozomială care creează cromozomul Philadelphia şi este factorul cauzal în aproximativ 90% din cazurile de leucemie mieloidă cronică şi unele cazuri de leucemie limfoblastică acută cu celule B. Această translocare creează o protein kinază activă constitutiv care conduce la proliferarea şi inhibă apoptoza în celulele stem din măduva osoasă, ceea ce duce la leucemii. Imatinib a schimbat dramatic managementul şi prognosticul leucemiei mieloide cronice; remisii susţinute au fost raportate la peste 90% dintre pacienţi după 5 ani de tratament iniţial. Cu toate acestea, s-a raportat că imatinib provoacă insuficienţă cardiacă.51 Spre deosebire de trastuzumab, cardiotoxicitatea imatinibului a fost surprinzătoare deoarece c-Abl, kinaza exprimată în toate celulele, inclusiv cardiomiocite, nu era cunoscută pentru a juca un rol în menţinerea viabilităţii cardiomiocitelor. În cardiomiocite, inhibarea c-Abl a condus la activarea răspunsurilor la stres, culminând cu disfuncţie mitocondrială marcată şi moarte celulară (Figura 58-2).

Deşi incidenţa disfuncţiei VS cu imatinib nu este cunoscută cu precizie, edemul periferic este observat relativ frecvent, cu o incidenţă raportată de până la 86%, iar alţi 12% până la 21% dintre pacienţi se plâng de dispnee, conform prospectului. O versiune recent reproiectată a imatinibului, WBZ-4, a fost concepută pentru a inhiba c-KIT fără a inhiba Abl şi s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca imatinib împotriva tumorilor stromale gastrointestinale, cu un risc semnificativ mai mic de tulburări cardiace.52

Terapia cu imatinib ca factor cauzal al insuficienţei cardiace este relativ mai puţin frecventă şi apare în principal la pacienţii vârstnici cu afecţiuni cardiace preexistente. În consecinţă, pacienţii cu a

**FIGURA 58-2 Inhibarea ţintită a tirozin kinazei poate duce la apoptoză celulară. În condiţii de stres, celulele suferă un răspuns la stres reticulului endoplasmatic (ER) (numit şi „răspuns desfăşurat"), care poate duce la activarea căilor de moarte celulară prin protein kinaza R (PKR) - asemănătoare ER kinazei (PERK) şi în cele din urmă la stoparea creşterii deteriorarea ADN-ului 34 (GADD34) - proteina fosfatază 1 (PP1) care, la rândul său, are ca rezultat un complex de iniţiere a factorului eucariotic de translaţie, (eIF2), promovând astfel apoptoza. Stresul ER activează, de asemenea, semnalizarea kinazei N-terminale c-jun (JNK), mediată de proteina integrală de membrană a ER (IRE1) şi de factorul 2 asociat receptorului factorului de necroză tumorală (TRAF2), ceea ce duce la translocarea lui Bax în membrana mitocondrială. Rezultatul este eliberarea citocromului c şi colapsul potenţialului membranei**

**mitocondriale. Salubrinal este un inhibitor cu molecule mici al răspunsului la stres ER care previne defosforilarea eIF2 şi previne apoptoza printr-o cale în amonte de activarea JNK. Nonreceptor tirozin kinaza c-Abl poate acţiona pentru a suprima răspunsul la stres ER indirect prin prevenirea colapsului mitocondrial sau direct printr-un mecanism încă neidentificat. Medicamentele anticancer care vizează tirozin kinazele (de exemplu, mesilatul de imatinib) pot promova apoptoza şi afectarea inimii prin inhibarea c-Abl, conducând astfel la un răspuns susţinut la stres ER. ROS, specii reactive de oxigen. (Redesenat din Mann DL. Terapeutică împotriva cancerului vizată: sfâşierea succesului. Nat Med 2006;12:881-882.)**

Moartea celulară

istoricul afecţiunilor cardiace trebuie monitorizat îndeaproape şi tratat agresiv cu terapie medicală standard (descrisă mai târziu) dacă dezvoltă simptome care sugerează insuficienţă cardiacă. În general, imatinib este considerat sigur şi rămâne una dintre cele mai eficiente terapii pentru leucemia mieloidă cronică.

Sunitinib

Sunitinib (Sutent) este un inhibitor oral, cu molecule mici, multiţintit al receptorilor tirozin kinazei, care a fost aprobat de FDA pentru tratamentul carcinomului cu celule renale şi al tumorii stromale gastrointestinale rezistente la imatinib. Sunitinib vizează VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, receptorii factorului de creştere derivaţi de trombocite a şi |3, c-KIT, tirozin kinaza-3 (FLT-3) asemănător FMS, receptorul factor-1 stimulator de colonii şi produsul proto-oncogenei ret umană (RET, cu mutaţii în general sucinoma tiroidiene). tolerat, într-o analiză retrospectivă a 75 de pacienţi trataţi cu acest agent, 8 (11%) au avut un eveniment cardiovascular şi 6 (8%) au dezvoltat insuficienţă cardiacă.54 Din 36 de pacienţi trataţi cu doza aprobată de sunitinib, 10 (28%) au avut reduceri absolute ale fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) de cel puţin 10% sau reduceri cu 10% sau mai mult de 7% (EF19). Tratamentul cu sunitinib a dus la creşteri ale tensiunii arteriale sistolice şi diastolice medii; 35 (47%) din 75 de persoane au dezvoltat hipertensiune arterială (tensiune arterială > 150/100 mm Hg). Atât insuficienţa cardiacă, cât şi disfuncţia

VS se recuperează în general atunci când tratamentul cu sunitinib este întrerupt şi este iniţiată instituţia adecvată a managementului medical (vezi discuţia ulterioară).

Sunitinib a provocat leziuni mitocondriale şi apoptoză a cardiomiocitelor la şoareci şi la cardiomiocite de şobolan de cultură.54 Hipertensiunea indusă de sunitinib poate juca un rol important în cauzarea insuficienţei cardiace, deoarece sunitinib poate inhiba un receptor tirozin kinazei care ajută la reglarea răspunsului la stresul hipertensiv la adaosul sunitinib55. poate provoca cardiotoxicitate prin inhibarea kinazei S6 ribozomale, ducând la activarea căii apoptotice intrinseci şi epuizarea adenozin trifosfatului.56

DIAGNOSTICUL ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CARE PRIM AGENŢI CHIMIOTERAPEUTICI CARDIOTOXICI (vezi capitolele 36 şi 37)

Pentru a detecta disfuncţia cardiacă la pacienţii trataţi cu chimioterapie, funcţia cardiacă trebuie monitorizată în mod regulat în timpul tratamentului. O evaluare de bază a FEVS trebuie obţinută pentru comparaţie şi se recomandă ca aceeaşi metodă să fie utilizată pentru compararea măsurătorilor în serie. Evaluarea în serie a FEVS s-a dovedit pentru prima dată a fi utilă în practica clinică de către Alexander şi asociaţii.57 Pe baza experienţei lor, au fost dezvoltaţi algoritmi pentru monitorizarea în serie a FEVS în timpul terapiei pe bază de antracicline.58-59 Măsurarea funcţiei sistolice prin evaluarea FEVS fie cu angiografie cu monitorizare multiplă (MUGA), fie cea mai frecventă metodă de diagnosticare a echocardiografiei este utilizată. cardiomiopatie indusă de chimioterapie. Imagistica cu radionuclizi a funcţiei VS pare să ofere rezultate comparabile cu cele ale ecocardiografiei bidimensionale în ceea ce priveşte monitorizarea modificărilor funcţiei VS.60,61 Cu toate acestea, nu este sensibilă pentru detectarea precoce a bolii cardiace preclinice (subclinice) şi este influenţată de contractilitate şi efectele de preîncărcare/postîncărcare care duc la modificări tranzitorii. Prin urmare, alte măsurători ale funcţiei sistolice (de exemplu, scurtarea fracţiei) şi ale funcţiei diastolice (de exemplu, raportul dintre umplerea diastolică precoce şi tardivă) au fost utilizate pentru a detecta cardiotoxicitatea precoce în plus faţă de FEVS.60 Anomaliile la ecocardiogramele de efort pot fi un predictor mai bun al insuficienţei cardiace iminente.25

Biomarkerii pot oferi, de asemenea, indicii utile despre pacienţii cu risc de a dezvolta insuficienţă cardiacă, precum şi progresia insuficienţei cardiace. Măsurătorile peptidei natriuretice cerebrale (BNP) sunt utile în diferenţierea simptomelor insuficienţei cardiace de cele ale cauzelor noncardiace atunci când pacienţii se prezintă la camera de urgenţă.62 Testul este, totuşi, limitat, deoarece este relativ nespecific şi datorită unei game largi de valori „normale". Funcţia sistolică VS.64 După cum sa menţionat în secţiunea „Monitorizarea şi toxicitatea antraciclinei", măsurarea troponinei cardiace este o modalitate foarte sensibilă de diagnosticare a leziunilor şi leziunilor miocardice. Nu este surprinzător că creşterea lor persistentă este predictivă pentru un rezultat slab şi dezvoltarea insuficienţei cardiace la pacienţii cu cancer care primesc chimioterapie.27

Biopsia endomiocardică este cea mai sensibilă metodă de depistare a cardiotoxicităţii antraciclinei; microscopia luminoasă dezvăluie pierderi marcate de miofibrile şi

degenerescenţă vacuolară, iar microscopia electronică evidenţiază pierderi extinse de miofilamente.65-66 Cu toate acestea, anomaliile detectate la microscopia electronică nu s-au dovedit a fi corelate în mare măsură cu riscul de apariţie a insuficienţei cardiace, iar aceste anomalii sunt adesea prezente la pacienţii la doze cumulative asociate cu un risc crescut de insuficienţă cardiacă. Din cauza naturii tehnice a procedurii şi a riscurilor inerente, aceasta nu este o modalitate practică de a detecta sau monitoriza pacienţii cu cardiotoxicitate cu antracicline; determinarea în serie a funcţiei VS, deşi insensibilă, este metoda acceptată în prezent. În plus, nu orice formă de cardiomiopatie indusă de medicamente poate fi detectată în mod fiabil cu biopsia endomiocardică, în măsura în care leziunile cardiace pot fi împrăştiate.67

## MANAGEMENTUL PACIENŢILOR CARE PRIMEAZĂ AGENŢI CHIMIOTERAPEUTICI CARDIOTOXICI

În prezent, ghidurile Heart Failure Society of America şi ale Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association (ACC/AHA) nu conţin recomandări specifice pentru tratamentul pacienţilor cu ceea ce se presupune a fi insuficienţă cardiacă indusă de chimioterapie. Cu toate acestea, este probabil cel mai rezonabil în acest moment să tratăm pacientul ca orice pacient cu insuficienţă cardiacă nou diagnosticată, aşa cum sa discutat în capitolele 45 şi 46. În acest sens, este esenţial să excludem alte cauze potenţiale ale insuficienţei cardiace (vezi Tabelul 35-2) înainte de a se presupune că chimioterapia a fost cauza. Managementul medical al pacienţilor cu boală în stadiul A ar trebui să se concentreze pe reducerea factorilor de risc prin controlul hipertensiunii, diabetului şi hiperlipidemiei, cu scopul de a preveni remodelarea ventriculară. Tratamentul bolii în stadiile B, C şi D are ca scop îmbunătăţirea supravieţuirii, încetinirea progresiei bolii şi atenuarea simptomelor. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal cu simptome refractare în repaus, în ciuda terapiei medicale maxime şi fără dovezi de recidivă a cancerului, ar putea fi luaţi în considerare pentru stimularea sincronizată, plasarea unui dispozitiv de asistenţă ventriculară sau transplantul cardiac. şi p-blocante. Tratamentul cu agenţi specifici este discutat după cum urmează.

Dexrazoxanul (Zinecard) este un captator de radicali liberi care este utilizat pentru a proteja inima de efectele secundare cardiotoxice ale antraciclinelor. Au fost efectuate mai multe studii de control randomizate pentru a examina efectele dexrazoxanului în combinaţie cu antracicline şi toate aceste studii au arătat că dexrazoxanul este un agent cardioprotector extrem de eficient care permite doze cumulate mai mari de doxorubicină. În metaanaliza efectuată de Van Dalen şi colegii,68 a fost găsit un beneficiu semnificativ statistic în favoarea dexrazoxanului pentru apariţia insuficienţei cardiace (risc relativ, 0,29; interval de încredere 95%, 0,20 până la 0,41). Nu s-au găsit dovezi pentru diferenţe în rata de răspuns sau supravieţuire între subiecţii care au luat dexrazoxan şi grupul de control.

La copiii cu leucemie limfoblastică acută, Lipshultz şi asociaţii7 au descoperit că dexrazoxanul a prevenit leziunile cardiace (aşa cum se reflectă prin creşterea nivelurilor de troponina T) legate de terapia cu doxorubicină, fără a compromite eficacitatea antitumorală a doxorubicei. În acest studiu, copiii trataţi numai cu doxorubicină au avut mai multe şanse

de a avea niveluri crescute de troponină T (50% faţă de 21%; P < 0,001) şi niveluri extrem de ridicate de troponină T (32% faţă de 10%; P < 0,001) decât cei care au primit dexrazoxan şi doxorubicină. Rata de supravieţuire fără evenimente la 2,5 ani a fost de 83% în ambele grupuri (P = .87 prin testul log-rank).7 Datele pentru copii confirmă rolul protector al dexrazoxanului la pacienţii cărora li se administrează antracicline.

În prezent, totuși, ghidurile Societății Americane de Oncologie Clinică69 recomandă ca dexrazoxanul să fie luat în considerare pentru pacienții cu cancer de sân metastatic care au primit mai mult de 300 mg/m2 de doxorubicină și care pot beneficia de continuarea terapiei care conțin doxorubicină. Utilizarea dexrazoxanului poate fi luată în considerare și la pacienții adulți cu alte afecțiuni maligne care au primit mai mult de 300 mg/m2 de terapie pe bază de doxorubicină; cu toate acestea, trebuie avută prudență în utilizarea dexrazoxanului în situații în care s-a dovedit că terapia pe bază de doxorubicină îmbunătățește supraviețuirea.

Antagonişti neurohormonali (vezi capitolele 45 şi 46)

**P-blocante. Până în prezent, au existat patru serii de cazuri în care cercetătorii au evaluat beneficiul p-blocantelor în tratamentul cardiomiopatiei induse de antracicline.4,70-73 Într-un studiu, beta-blocantele au îmbunătăţit fracţia de ejecţie a ventriculului stâng la pacienţii cu cardiomiopatie indusă de antracicline. Această îmbunătăţire a funcţiei miocardice a fost comparabilă, dacă nu mai mare decât efectele benefice observate cu utilizarea beta-blocantelor în cardiomiopatia dilatată idiopatică (Figura 58-3).72 Dintre p-blocante, carvedilolul poate avea avantaje terapeutice faţă de ceilalţi în cardiomiopatia indusă de antracicline, în măsura în care s-a dovedit că posedă proprietăţi antioxidante. Studiu controlat cu placebo în care rezultatul principal a fost modificarea FEVS în decurs de 6 luni de la tratament, tratamentul cu carvedilol a prevenit scăderea FEVS şi a prevenit disfuncţia diastolică a VS.24**

**Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Există unele dovezi care susţin utilizarea inhibitorilor ECA la pacienţii cu cardiomiopatie indusă de antracicline.25,75,76 Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat, în care enalaprilul a fost comparat cu placebo la 135 de supravieţuitori pe termen lung ai cancerului pediatric care au avut cel puțin o anomalie cardiacă identificată în orice moment, după ce expunerea la antraciclină la antraciclină a fost demonstrată pentru a preveni expunerea la antraciclină în LV. supravieţuitori pe termen lung. Deşi nu a existat nicio diferenţă în variabila de rezultat primară a indicelui cardiac maxim, aşa cum a fost determinată de cicloergometria, rata de scădere a stresului peretelui final-sistolic VS a fost mai mare la subiecţii care au luat enalapril decât la**

cei care au luat placebo (-8,59 vs. 1,85 g/cm2; P = .033); reducerea a fost de 9% până în anul 5 al studiului.25 Cu toate acestea, într-un studiu observaţional pe 18 copii trataţi cu

enalapril pentru disfuncţie VS sau insuficienţă cardiacă, efectele benefice ale enalaprilului s-au diminuat după 6 până la 10 ani ca urmare a subţierii progresive a peretelui VS.76 Astfel, efectele clinice ale inhibitorilor ECA în insuficienţa cardiacă sunt variabile induse de IEC. Pacienţii care iau deja p-blocante şi inhibitori ai ECA înainte de a primi chimioterapie ar trebui să continue să ia aceste medicamente, deoarece retragerea de la aceste medicamente poate duce la deteriorarea funcţiei sistolice VS.

## REVERSIBILITATEA TERAPIEI CANCERULUI DISFUNCŢIEI VENTRICULARĂ STÂNGA INDUSĂ

Spre deosebire de cea cauzată de antracicline, disfuncţia VS care apare cu câţiva dintre inhibitorii tirozin kinazei, inclusiv trastuzumab, imatinib şi sunitinib, pare să aibă un anumit grad de reversibilitate.77 Întreruperea trastuzumabului este, în general, recomandată atunci când apare insuficienţă cardiacă semnificativă clinic. Cu toate acestea, pacienţii care suferă de cardiotoxicitate în timpul tratamentului cu trastuzumab îşi revin, în general, funcţia cardiacă atunci când trastuzumab este întrerupt pe o perioadă medie de timp de 1,5 luni. ghiduri propuse pentru managementul pacienţilor trataţi cu trastuzumab pe baza stării fizice şi a FEVS.78

## CONCLUZIE

Insuficienţa cardiacă indusă de terapia cancerului este o problemă frecventă observată de cardiologi şi oncologi. Recunoaşterea şi depistarea precoce a insuficienţei cardiace este esenţială pentru gestionarea optimă a pacienţilor supuşi terapiei pentru cancer. Odată ce insuficienţa cardiacă este identificată, aceşti pacienţi trebuie trataţi agresiv cu medicamente pentru insuficienţa cardiacă, care adesea duc la inversarea insuficienţei cardiace. Studiile viitoare vor aborda identificarea profilurilor genetice ale pacienţilor cu risc de a dezvolta insuficienţă cardiacă indusă de terapia cancerului, strategiile optime de tratament şi dacă terapia pentru insuficienţă cardiacă poate fi întreruptă în siguranţă.

## REFERINȚE


Schultz, PN, Beck, ML, Stava, C., şi colab. (2003). Profile de sănătate la 5836 de supravieţuitori de cancer pe termen lung. Int J Cancer, 104, 488-495.

Moser, EC, Noordijk, EM, van Leeuwen, FE, et al. (2006). Risc pe termen lung de boli cardiovasculare după tratamentul pentru limfom non-Hodgkin agresiv. Sânge, 107, 2912-2919.

Yeh, ET, Tong, AT, Lenihan, DJ şi colab. (2004). Complicaţiile cardiovasculare ale terapiei cancerului: diagnostic, patogeneză şi management. Circulation, 109, 3122-3131.

Yeh, ET şi Bickford, CL (2009). Complicaţiile cardiovasculare ale terapiei cancerului: incidenţă, patogeneză, diagnostic şi management. J Am Coll Cardiol, 53, 2231-2247.

Singal, PK, Deally, CM şi Weinberg, LE (1987). Efectele subcelulare ale Adriamicinei în inimă: o revizuire concisă. J Mol Cell Cardiol, 19, 817-828.

Sinha, BK, Katki, AG, Batist, G., şi colab. (1987). Formarea de radicali hidroxil stimulată de adriamicină în celulele tumorii mamare umane. Biochem Pharmacol, 36, 793-796.

Lipshultz, SE, Rifai, N., Dalton, VM, et al. (2004). Efectul dexrazoxanului asupra leziunilor miocardice la copiii trataţi cu doxorubicină cu leucemie limfoblastică acută. N Engl J Med, 351, 145-153.

Olson, HM, Young, DM, Prieur, DJ şi colab. (1974). Alterările electrolitice şi morfologice ale miocardului la iepurii trataţi cu Adriamicină. Am J Pathol, 77, 439-454.

Kusuoka, H., Futaki, S., Koretsune, Y., şi colab. (1991). Modificări ale homeostaziei calciului intracelular şi ale energiei miocardice în insuficienţa cardiacă acută indusă de adriamicină. J Cardiovasc Pharmacol, 18, 437-444.

Holmberg, SR şi Williams, AJ (1990). Modele de interacţiune între medicamentele antrachinonice şi canalul de eliberare a calciului din reticulul sarcoplasmatic cardiac. Circ Res, 67, 272-283.

Gesi, M., Soldani, P., Lenzi, P., et al. (2002). Extazul în timpul expunerii la zgomot puternic induce modificări ultrastructurale dramatice ale inimii. Pharmacol Toxicol, 91, 29-33.

Ferrari, R., Bachetti, T., Confortini, R., et al. (1995). Receptorii solubili ai factorului de necroză tumorală la pacienţii cu diferite grade de insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 92, 1479-1486.

Torre-Amione, G., Kapadia, S., Benedict, C., et al. (1996). Nivelurile de citokine proinflamatorii la pacienţii cu fracţiune de ejecţie ventriculară stângă deprimată: un raport din Studiile privind disfuncţia ventriculară stângă (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 27, 1201-1206.

Lyu, YL, Kerrigan, JE, Lin, CP şi colab. (2007). Rupele duble catenare ale ADN-ului mediate de buze topoizomerazei: implicaţii în cardiotoxicitatea doxorubicină şi prevenirea prin dexrazoxan. Cancer Res, 67, 8839-8846.

Shan, K., Lincoff, AM şi Young, JB (1996). Cardiotoxicitate indusă de antraciclină. Ann Intern Med, 125, 47-58.

Wouters, KA, Kremer, LC, Miller, TL, et al. (2005). Protecţia împotriva daunelor miocardice induse de antracicline: o revizuire a celor mai promiţătoare strategii. Br J Haematol, 131, 561-578.

Swain, SM, Whaley, FS, Gerber, MC şi colab. (1997). Cardioprotecţie cu dexrazoxan pentru terapia care conţine doxorubicină în cancerul de sân avansat. J Clin Oncol, 15, 1318-1332.

Von Hoff, DD, Layard, MW, Basa, P., et al. (1979). Factori de risc pentru insuficienţa cardiacă congestivă indusă de doxorubicină. Ann Intern Med, 91, 710-717.

Pai, VB şi Nahata, MC (2000). Cardiotoxicitatea agenţilor chimioterapeutici: incidenţă, tratament şi prevenire. Drug Saf, 22, 263-302.

Gharib, MI şi Burnett, AK (2002). Cardiotoxicitatea indusă de chimioterapie: practica curentă şi perspectivele profilaxiei. Eur J Heart Fail, 4, 235-242.

Grenier, MA şi Lipshultz, SE (1998). Epidemiologia cardiotoxicităţii antraciclinei la copii şi adulţi. Semin Oncol, 25, 72-85.

Lipshultz, SE, Alvarez, JA şi Scully, RE (2008). Cardiotoxicitate asociată antraciclinei la supravieţuitorii cancerului infantil. Heart, 94, 525-533.

Swain, SM, Whaley, FS şi Ewer, MS (2003). Insuficienţa cardiacă congestivă la pacienţii trataţi cu doxorubicină: o analiză retrospectivă a trei studii. Cancer, 97, 2869-2879.

Kalay, N., Basar, E., Ozdogru, I., et al. (2006). Efectele protectoare ale carvedilolului împotriva cardiomiopatiei induse de antracicline. J Am Coll Cardiol, 48, 2258-2262.

Silber, JH, Cnaan, A., Clark, BJ, et al. (2004). Enalapril pentru a preveni declinul funcţiei cardiace la supravieţuitorii pe termen lung ai cancerului pediatric expuşi la antracicline. J Clin Oncol, 22, 820-828.

Iarussi, D., Indolfi, P., Casale, F., et al. (2005). Cardiotoxicitatea indusă de antraciclină la copiii cu cancer: strategii de prevenire şi management. Pediatr Drugs, 7, 67-76.

Cardinale, D., Sandri, MT, Colombo, A., et al. (2004). Valoarea prognostică a troponinei I în stratificarea riscului cardiac la pacienţii cu cancer supuşi chimioterapiei cu doze mari. Circulation, 109, 2749-2754.

Braverman, AC, Antin, JH, Plappert, MT, et al. (1991). Cardiotoxicitatea ciclofosfamidei în transplantul de măduvă osoasă: o evaluare prospectivă a noilor regimuri de dozare. J Clin Oncol, 9, 1215-1223.

Goldberg, MA, Antin, JH, Guinan, EC, et al. (1986). Cardiotoxicitatea ciclofosfamidei: o analiză a dozării ca factor de risc. Sânge, 68, 1114-1118.

Gottdiener, JS, Appelbaum, FR, Ferrans, VJ şi colab. (1981). Cardiotoxicitate asociată cu terapia cu ciclofosfamidă în doze mari. Arch Intern Med, 141, 758-763.

Morandi, P., Ru fini, PA, Benvenuto, GM, et al. (2005). Toxicitatea cardiacă a chimioterapiei cu doze mari. Transplant de măduvă osoasă, 35, 323-334.

Quezado, ZM, Wilson, WH, Cunnion, RE, et al. (1993). Ifosfamida în doze mari este asociată cu disfuncţie cardiacă severă, reversibilă. Ann Intern Med, 118, 31-36.

Martin, M., Pienkowski, T., Mackey, J., şi colab. (2005). Docetaxel adjuvant pentru cancerul de sân cu ganglioni pozitivi. N Engl J Med, 352, 2302-2313.

Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., et al. (2005). Studiu randomizat de fază II privind eficacitatea şi siguranţa trastuzumabului combinat cu docetaxel la pacienţii cu cancer de sân metastatic 2-pozitiv al factorului epidermic de creştere uman, administrat ca tratament de primă linie: grupul de studiu M77001. J Clin Oncol, 23, 4265-4274.

Richardson, PG, Sonneveld, P., Schuster, MW, şi colab. (2005). Bortezomib sau dexametazonă în doză mare pentru mielomul multiplu recidivat. N Engl J Med, 352, 2487-2498.

Voortman, J., & Giaccone, G. (2006). Insuficienţă cardiacă reversibilă severă după tratamentul cu bortezomib combinat cu chimioterapie la un pacient cu cancer pulmonar fără celule mici: raport de caz. BMC Cancer, 6, 129.

Krause, DS şi Van Etten, RA (2005). Tirozin kinazele ca ţinte pentru terapia cancerului. N Engl J Med, 353, 172-187.

Chen, MH, Kerkela, R. şi Force, T. (2008). Mecanisme ale disfuncţiei cardiace asociate cu inhibitori de tirozin kinazei terapeutice pentru cancer. Tiraj, 118, 84-95.

Cohen, P. (2002). Protein kinaze – principalele ţinte ale medicamentelor secolului XXI? Nat Rev Drug Discov, 1, 309-315.

Blume-Jensen, P. şi Hunter, T. (2001). Semnalizarea kinazei oncogene. Nature, 411, 355-365.

Feldman, AM, Lorell, BH şi Reis, SE (2000). Trastuzumab în tratamentul cancerului de sân metastatic: terapia anticancer versus cardiotoxicitate. Circulation, 102, 272-274.

Seidman, A., Hudis, C., Pierri, MK, et al. (2002). Disfuncţia cardiacă în experienţa studiilor clinice cu trastuzumab. J Clin Oncol, 20, 1215-1221.

Ewer, MS, Gibbs, HR, Swafford, J. şi Benjamin, RS (1999). Cardiotoxicitate la pacienţii cărora li se administrează trastuzumab (Herceptin): toxicitate primară, stres sinergic sau secvenţial sau artefact de supraveghere? Semin Oncol, 26, 96-101.

Bird, BR şi Swain, SM (2008). Toxicitatea cardiacă la supravieţuitorii cancerului de sân: revizuirea problemelor cardiace potenţiale. Clin Cancer Res, 14, 14-24.

Crone, SA, Zhao, YY, Fan, L., et al. (2002). ErbB2 este esenţială în prevenirea cardiomiopatiei dilatative. Nat Med, 8, 459-465.

Lee, KF, Simon, H., Chen, H., şi colab. (1995). Cerinţă pentru receptorul de neuregulină ErbB2 în dezvoltarea neuronală şi cardiacă. Nature, 378, 394-398.

Meyer, D. şi Birchmeier, C. (1995). Funcţii esenţiale multiple ale neuregulinei în dezvoltare. Nature, 378, 386-390.

Ferrara, N., Hillan, KJ, Gerber, HP şi Novotny, W. (2004). Descoperirea şi dezvoltarea bevacizumabului, un anticorp anti-VEGF pentru tratarea cancerului. Nat Rev Drug Discov, 3, 391-400.

Miller, K., Wang, M., Gralow, J., şi colab. (2007). Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel singur pentru cancerul de sân metastatic. N Engl J Med, 357, 2666-2676.

Miller, KD, Chap, LI, Holmes, FA, et al. (2005). Studiu randomizat de fază III cu capecitabină în comparaţie cu bevacizumab plus capecitabină la pacienţii cu cancer de sân metastatic tratat anterior. J Clin Oncol, 23, 792-799.

Kerkela, R., Grazette, L., Yacobi, R., et al. (2006). Cardiotoxicitatea agentului terapeutic pentru cancer imatinib mesilat. Nat Med, 12, 908-916.

Demetri, GD (2007). Reinginerirea structurală a imatinibului pentru a reduce riscul cardiac în terapia cancerului. J Clin Invest, 117, 3650-3653.

Patyna, S., Arrigoni, C., Terron, A., et al. (2008). Evaluarea nonclinică a siguranţei sunitinib: un inhibitor puternic al receptorilor VEGF, PDGF, KIT, FLT3 şi RET. Toxicol Pathol, 36, 905-916.

Chu, TF, Rupnick, MA, Kerkela, R., şi colab. (2007). Cardiotoxicitate asociată cu inhibitorul de tirozin kinază sunitinib. Lancet, 370, 2011-2019.

Khakoo, AY, Kassiotis, CM, Tannir, N., şi colab. (2008). Insuficienţă cardiacă asociată cu sunitinib malat: un inhibitor al receptorilor tirozin kinazei multiţintite. Cancer, 112, 2500-2508.

Force, T., Krause, DS şi Van Etten, RA (2007). Mecanismele moleculare ale cardiotoxicităţii inhibării tirozin kinazei. Nat Rev Cancer, 7, 332-344.

Alexander, J., Dainiak, N., Berger, HJ, şi colab. (1979). Evaluarea în serie a cardiotoxicităţii doxorubicinei cu angiocardiografie cantitativă cu radionuclizi. N Engl J Med, 300, 278-283.

Schwartz, RG, McKenzie, WB, Alexander, J., şi colab. (1987). Insuficienţa cardiacă congestivă şi disfuncţia ventriculară stângă complicând terapia cu doxorubicină. Experienţă de şapte ani în utilizarea angiocardiografiei cu radionuclizi în serie. Am J Med, 82, 1109-1118.

Steinherz, LJ, Graham, T., Hurwitz, R., et al. (1992). Ghid pentru monitorizarea cardiacă a copiilor în timpul şi după terapia cu antracicline: raport al Comitetului de cardiologie al grupului de studiu pentru cancerul copiilor. Pediatrie, 89, 942-949.

Ganz, WI, Sridhar, KS, Ganz, SS, et al. (1996). Revizuirea testelor pentru monitorizarea cardiomiopatiei induse de doxorubicină. Oncologie, 53, 461-470.

Ritchie, JL, Singer, JW, Thorning, D. şi colab. (1980). Cardiotoxicitate cu antracicline: rezultate clinice şi patologice evaluate prin fracţia de ejecţie a radionuclizilor. Cancer, 46, 1109-1116.

Mueller, C., Scholer, A., Laule-Kilian, K., et al. (2004). Utilizarea peptidei natriuretice de tip B în evaluarea şi managementul dispneei acute. N Engl J Med, 350, 647-654.

Hassan, Y., Shapira, AR şi Hassan, S. (2002). Peptidă natriuretică de tip B în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med, 347, 1976-1978.

Nousiainen, T., Vanninen, E., Jantunen, E., şi colab. (2002). Peptide natriuretice în timpul dezvoltării disfuncţiei diastolice ventriculare stângi induse de doxorubicină. J Intern Med, 251, 228-234.

Friedman, MA, Bozdech, MJ, Billingham, ME, şi colab. (1978). Cardiotoxicitate cu doxorubicină. Biopsii endomiocardice în serie şi intervale de timp sistolice. JAMA, 240, 1603-1606.

Mason, JW, Bristow, MR, Billingham, ME şi colab. (1978). Metode invazive şi neinvazive de evaluare a efectelor cardiotoxice ale Adriamicinei la om: superioritatea evaluării histopatologice folosind biopsia endomiocardică. Cancer Treat Rep, 62, 857-864.

Yusuf, SW, Razeghi, P., & Yeh, ET (2008). Diagnosticul şi managementul bolilor cardiovasculare la pacienţii cu cancer. Curr Probl Cardiol, 33, 163-196.

van Dalen, EC, Caron, HN, Dickinson, HO, et al. (2008). Intervenţii cardioprotectoare pentru pacienţii cu cancer care primesc antracicline. Cochrane Database Syst Rev (2), CD003917.

Hensley, ML, Hagerty, KL, Kewalramani, T., et al. (2009). Actualizarea ghidului de practică clinică a Societăţii Americane de Oncologie Clinică din 2008: utilizarea agenţilor de protecţie pentru chimioterapie şi radioterapie. J Clin Oncol, 27, 127-145.

Fazio, S., Palmieri, EA, Ferravante, B., et al. (1998). Cardiomiopatie indusă de doxorubicină tratată cu carvedilol. Clin Cardiol, 21, 777-779.

Mukai, Y., Yoshida, T., Nakaike, R., et al. (2004). Cinci cazuri de cardiomiopatie indusă de antracicline tratate eficient cu carvedilol. Intern Med, 43, 1087-1088.

Noori, A., Lindenfeld, J., Wolfel, E., şi colab. (2000). Beta-blocare în cardiomiopatia indusă de adriamicină. J Card Fail, 6, 115-119.

Shaddy, RE, Olsen, SL, Bristow, MR, şi colab. (1995). Eficacitatea şi siguranţa metoprololului în tratamentul cardiomiopatiei induse de doxorubicină la copii şi adolescenţi. Am Heart J, 129, 197-199.

Oliveira, PJ, Bjork, JA, Santos, MS şi colab. (2004). Protecţie antioxidantă mediată de carvedilol împotriva toxicităţii mitocondriale cardiace induse de doxorubicină. Toxicol Appl Pharmacol, 200, 159-168.

Cardinale, D., Colombo, A., Sandri, MT, et al. (2006). Prevenirea cardiotoxicităţii induse de chimioterapie în doze mari la pacienţii cu risc ridicat prin inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei. Circulation, 114, 2474-2481.

Lipshultz, SE, Lipsitz, SR, Sallan, SE, et al. (2002). Terapia cu enalapril pe termen lung pentru disfuncţia ventriculară stângă la supravieţuitorii cancerului infantil trataţi cu doxorubicină. J Clin Oncol, 20, 4517-4522.

Ewer, MS şi Lippman, SM (2005). Disfuncţia cardiacă legată de chimioterapie de tip II: timpul pentru a recunoaşte o nouă entitate. J Clin Oncol, 23, 2900-2902.

Keefe, DL (2002). Cardiotoxicitate asociată cu trastuzumab. Cancer, 95, 1592-1600.

CAPITOLUL 59

Debra K. Moser şi Barbara Riegel

În ciuda progreselor ştiinţifice considerabile în managementul farmacologic şi chirurgical al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, una dintre cele mai mari provocări cu care se confruntă medicii este cum să ofere un management ambulatoriu eficient şi eficient pentru aceşti pacienţi, care are ca rezultat rezultate clinice bune. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă consumă un procent disproporţionat de mare din costurile asistenţei medicale din cauza crizelor repetate de decompensare care necesită spitalizare sau intervenţie de urgenţă.1-2 Se aşteaptă ca această problemă să crească pe măsură ce incidenţa şi prevalenţa insuficienţei cardiace continuă să crească. Motivele majore pentru spitalizările care pot fi prevenite sunt lipsa de aderenţă a pacienţilor la regimurile prescrise şi incapacitatea de a căuta un tratament precoce pentru agravarea simptomelor.5-6.

Conform viziunii tradiţionale a relaţiei dintre pacient şi furnizorul de asistenţă medicală, medicul sau asistenta medicală de practică avansată prescrie un regim, iar pacientul îl urmează.7 În această viziune, eşecul regimului de a produce rezultatul dorit este de obicei pus pe seama eşecului pacientului de a urma regimul. Într-adevăr, chiar şi cel mai bun plan terapeutic va eşua dacă pacienţii nu îl urmează. Cu toate acestea, motivele pentru neaderarea pacientului sunt complexe. Pur şi simplu acuzând pacientul pentru că nu a urmat planul prescris, clinicienii ignoră aceste complexităţi şi trec cu vederea factorii contributivi care ar putea fi remediaţi prin intervenţie.

Au fost identificaţi mulţi factori care contribuie la eşecul implementării planului de tratament. Aceşti factori sunt legaţi de pacient, furnizor şi sistemul de sănătate. Factorii legaţi de pacient pot fi adesea depăşiţi sau compensaţi prin schimbări în abordarea furnizorului de asistenţă medicală sau prin schimbarea sistemului de furnizare a asistenţei medicale.8 Insuficienţa în furnizarea de sfaturi şi recomandări de către clinicieni contribuie în mod semnificativ la nerespectarea tratamentului şi la rezultate slabe. caracteristici (de exemplu, depresie, tulburări cognitive, lipsa unui sistem de suport social, incapacitatea de a plăti pentru medicamente scumpe) care fac pacienţii predispuşi la spitalizări repetate.13-15 Astfel, pentru a înţelege de ce regimurile terapeutice eşuează, este mai util să abordaţi

problemele care implică pacientul, furnizorul şi sistemul de îngrijire a sănătăţii. neaderarea şi modul de abordare a acestora (Tabelul 59-1). A şti ce să se recomande şi să se prescrie pacienţilor este important în managementul ambulatoriu, dar înţelegerea modului de a transmite aceste informaţii pacienţilor şi a modului de structurare a sistemului pentru a susţine aderenţa la tratament este şi mai importantă. Astfel, accentul acestui capitol este pe aplicarea modelelor eficiente de îngrijire pentru managementul ambulatoriu.

SEMNIFICAŢIA PROBLEMEI

Aderenţa la tratament

Într-un raport privind aderenţa la terapiile pe termen lung, Organizaţia Mondială a Sănătăţii a estimat că ratele unei astfel de aderenţe sunt de aproximativ 50% în ţările dezvoltate şi chiar mai scăzute în ţările în curs de dezvoltare.8 Consecinţele săracului

**TABEL 59—1 I Acţiuni pentru creşterea conformităţii cu prevenirea**

**şi Recomandări de tratament**

**Acţiuni ale Pacienţilor**

Pacienţii trebuie să se angajeze în comportamente esenţiale de prevenire şi tratament.

Decideţi să controlaţi factorii de risc.

Negociaţi obiectivele cu furnizorul.

Dezvoltaţi abilităţi pentru adoptarea şi menţinerea comportamentelor recomandate.

Monitorizaţi progresul către obiective.

Rezolvaţi problemele care blochează atingerea obiectivelor.

Pacienţii trebuie să comunice cu furnizorii despre serviciile de prevenire şi tratament.

**Acţiuni ale Furnizorilor**

Furnizorii trebuie să promoveze comunicarea eficientă cu pacienţii.

Furnizaţi mesaje clare şi directe despre importanţa unui comportament sau a unei terapii.

Includeţi pacienţii în deciziile privind obiectivele de prevenire şi tratament şi strategiile aferente.

Încorporaţi strategii comportamentale în consiliere.

Furnizorii trebuie să documenteze şi să răspundă la progresul pacienţilor către obiective.

Creaţi o practică bazată pe dovezi.

Evaluaţi conformitatea pacienţilor la fiecare vizită.

Dezvoltaţi sisteme de memento pentru a asigura identificarea şi urmărirea stării pacientului.

**Acţiuni ale organizaţiilor de îngrijire a sănătăţii**

Organizaţiile de îngrijire a sănătăţii trebuie să dezvolte un mediu care să susţină intervenţiile de prevenire şi tratament.

Furnizaţi sisteme de urmărire şi raportare.

Oferiţi educaţie şi formare pentru furnizori.

Asiguraţi o rambursare adecvată pentru alocarea timpului pentru toți profesioniștii din domeniul sănătăţii.

Organizaţiile din domeniul sănătăţii trebuie să adopte sisteme pentru a încorpora rapid şi eficient inovaţiile în practica medicală.

**Strategii specifice**

Înţelegeţi raţiunea, importanţa angajamentului.

Dezvoltaţi abilităţile de comunicare.

Utilizaţi sisteme de memento.

Utilizaţi abilităţile de auto-monitorizare.

Dezvoltarea abilităţilor de rezolvare a problemelor; utilizaţi reţelele de suport social.

Definiţi propriile nevoi pe baza experienţei.

Validaţi raţiunea pentru a continua să urmaţi recomandările.

**Strategii specifice**

Oferiţi instrucţiuni verbale şi scrise, inclusiv justificarea tratamentelor. Dezvoltaţi abilităţi de comunicare/consiliere.

Utilizaţi strategii de personalizare şi contractare.

Negociaţi obiective şi un plan.

Anticipaţi barierele în calea conformităţii şi discutaţi soluţii.

Folosiţi ascultarea activă.

Dezvoltaţi strategii multicomponente (de exemplu, cognitive şi comportamentale).

Determinarea metodelor de evaluare a rezultatelor.

Utilizaţi auto-raport sau date electronice.

Utilizaţi urmărirea telefonică.

**Strategii specifice**

Dezvoltaţi instruire în ştiinţa comportamentului, amenajarea biroului pentru tot personalul.

Folosiţi mementouri pentru programare prealabilă.

Utilizaţi urmărirea telefonică.

Programează programul de birou seara/weekend.

Oferiţi consiliere de grup/individuală pentru pacienţi şi familii.

Dezvoltarea sistemelor bazate pe computer (fişe medicale electronice).

Necesită cursuri de formare continuă în comunicare, consiliere comportamentală.

Dezvoltaţi stimulente legate de rezultatele dorite pentru pacient şi furnizor.

Includeţi managementul cazurilor de îngrijire medicală.

Implementarea profilului pacientului din farmacie şi sisteme de revizuire a retragerii.

Utilizaţi stocarea transmisiei electronice a datelor auto-monitorizate ale pacientului. Obţineţi date pacientului despre comportamentul stilului de viaţă înainte de vizită.

Oferiţi formare continuă pentru îmbunătăţirea calităţii.

Reproduce cu permisiunea lui Miller NH, Hill M, Kottke T, et al. Provocarea conformităţii pe mai multe niveluri: recomandări pentru un îndemn la acţiune. O declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii. Circulation 1997;95:1085-1090, Tabelul 1. Copyright © American Heart Association.

furnizorilor de a sublinia importanţa unei diete cu conţinut limitat de sodiu. Deşi ghidurile pentru insuficienţa cardiacă subliniază în mod constant importanţa restricţiei de sodiu, un studiu a arătat că mai puţin de 22% dintre pacienţii internaţi pentru o exacerbare a insuficienţei cardiace li s-a prescris o dietă restricţionată în sodiu la externare.19 Un alt motiv poate fi incapacitatea clinicienilor de a evalua abilităţile pacienţilor în alegerea unei diete sărace în sodiu. A fost localizat un singur studiu în care clinicienii au evaluat abilităţile

pacientului în abilitatea de a sorta alimentele în cele cu conţinut ridicat şi scăzut de sodiu.25 Autorii au descoperit că doar 14% dintre pacienţi cunoşteau ghidul privind restricţia de sodiu şi doar 58% erau capabili să citească conţinutul de sodiu al etichetei. În mod clar, abordările actuale de educare a pacienţilor despre acest aspect important al terapiei lipsesc într-un fel.

Recunoaşterea simptomelor

Conform modelului de auto-îngrijire descris în secţiunea „Paradigma de auto-îngrijire", pacienţii trebuie să fie capabili să recunoască simptomele dacă doresc să-şi gestioneze cu succes insuficienţa cardiacă. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă care sunt capabili să-şi recunoască simptomele au mai mult succes în etapele ulterioare ale procesului de auto-îngrijire.26 Cu toate acestea, recunoaşterea simptomelor s-a dovedit a fi slabă la majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.13-27 În studiile atente ale recunoaşterii simptomelor de către pacienţi, mai puţin de 50% dintre pacienţi au fost capabili să recunoască simptomele comune de înrăutăţire a greutăţii, insuficienţă cardiacă şi dificultăţi de respiraţie, inclusiv înrăutăţirea în greutate, insuficienţa cardiacă şi dificultăţile respiratorii. oboseală, iar 40% dintre pacienţi nu au putut recunoaşte dificultăţile crescânde ale respiraţiei.26 Dificultatea în recunoaşterea simptomelor poate proveni, parţial, din eşecul furnizorilor de asistenţă medicală de a preda acest aspect important al îngrijirii. Puţini pacienţi sunt instruiţi, chiar şi în timpul unei spitalizări pentru exacerbarea insuficienţei cardiace, să se cântărească pentru a monitoriza starea lichidelor; majoritatea pacienţilor nu apreciază importanţa cântăririi zilnice şi, în consecinţă, cei mai mulţi nu se cântăresc zilnic.24-28-29 Bennett şi colegii30 au remarcat că automonitorizarea a fost raportată doar de pacienţii care au frecventat o clinică de insuficienţă cardiacă. Automonitorizarea (de exemplu, cântăriri zilnice, evaluarea edemului) aparent nu a fost accentuată la pacienţii care au primit îngrijiri în alte situaţii.

Căutaţi asistenţă atunci când este nevoie

A şti când să solicite asistenţă de la un furnizor de asistenţă medicală şi a face acest lucru sunt comportamente importante de auto-îngrijire pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Eşecul de a solicita asistenţă în timp util – înainte ca simptomele să escaladeze până la punctul în care este necesară spitalizarea pentru a le controla – este frecventă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, comportamentul de căutare a îngrijirii

**856 dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă este un domeniu puţin studiat. Frontiero şi asociaţii20 au descoperit că doar aproximativ jumătate dintre pacienţii I au raportat că au vorbit cu medicul lor ori de câte ori au nevoie de îndrumare. Mulţi pacienţi aşteaptă zile cu simptome care se agravează, chiar şi dificultăţi de respiraţie, înainte de a căuta îngrijire.31**

CH 59 Schimbarea stilurilor de viaţă nesănătoase

Exerciţiile fizice, limitarea consumului de alcool şi renunţarea la fumat ar beneficia de mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă, dar respectarea acestor recomandări este slabă. Într-un

studiu, 67% dintre pacienţi au raportat că nu fac sport în mod regulat.20 Ni şi colegii32 au raportat că 30% dintre pacienţi au încetat să facă exerciţii după ce a fost diagnosticată insuficienţa cardiacă. O pătrime dintre pacienţi nu au reuşit să aprecieze riscul de a consuma alcool în exces, 12% au fost fumători actuali şi 21% au făcut exerciţii fizice mai puţin de o dată pe lună sau niciodată. S-a observat la alte populaţii de pacienţi că deseori medicii nu reuşesc să recomande schimbarea comportamentelor nesănătoase ale stilului de viaţă.33

ESECUREA MODELULUI TRADIŢIONAL DE LIVRARE A SĂNĂTATELOR

Nu este cu adevărat surprinzător faptul că aderarea la tratament este slabă; mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă nu sunt în măsură să-şi recunoască simptomele timpurii, iar comportamentele nesănătoase ale stilului de viaţă sunt frecvente, având în vedere modelul tradiţional de asistenţă medicală. În cele mai multe cazuri, pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt trataţi de clinicieni care folosesc practici obişnuite tipice modelelor tradiţionale de prestare a asistenţei medicale. Managementul în modelele tradiţionale este caracterizat de întâlniri episodice, scurte cu furnizorii de servicii medicale şi punctat de spitalizări pentru exacerbări acute ale insuficienţei cardiace. Câteva aspecte ale acestui model de îngrijire tipic contribuie de fapt la ratele crescute de reinterne.10 În ciuda oportunităţii de a evalua îndeaproape pacienţii, de a modifica terapia sub observaţie şi de a oferi educaţie intensivă în timpul unei spitalizări pentru o exacerbare acută, preponderenţa dovezilor sugerează că managementul în timpul spitalizării este inadecvat. 10 Domeniile de îngrijire substandard care se consideră că contribuie cel mai mult la reinterne sunt lipsa educaţiei pacientului şi familiei şi eşecul organizării îngrijirii de urmărire. Educaţia pacientului în spital este limitată; mulţi pacienţi primesc educaţie şi consiliere inadecvată.9-34 Urmărirea după externarea din spital constă de obicei în câteva vizite scurte la medici în care există puţin timp pentru a aborda problemele multiple şi complexe medicale, comportamentale, psihosociale, de mediu şi financiare care complică îngrijirea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.

Eşecul prescrierii unei terapii medicamentoase adecvate contribuie, de asemenea, în mod substanţial la rata ridicată de reinterne pentru insuficienţă cardiacă. Ghidurile multiple35-38 descriu standardele pentru terapia medicală pentru insuficienţa cardiacă care se bazează pe rezultatele unor studii clinice controlate ample; cu toate acestea, până la 50% până la 72% dintre pacienţi încă nu primesc reţete pentru inhibitori ai ECA şi alte medicamente dovedite a fi eficiente în insuficienţa cardiacă, nu le primesc în doze adecvate sau nu primesc reţete pentru medicamente precum blocantele canalelor de calciu care pot avea efecte nocive în insuficienţa cardiacă.12,39-41. pentru insuficienta cardiaca nu este inca raspandita.

Deoarece aceste probleme trebuie abordate pentru a îmbunătăţi rezultatele insuficienţei cardiace şi din cauza incidenţei în creştere, a prevalenţei şi a costurilor economice ale insuficienţei cardiace, multe autorităţi au recomandat ca modelele actuale de tratament ale îngrijirii fragmentate, în care episoadele acute în spital sunt frecvente, să fie schimbate în

modele de îngrijire multidisciplinară cuprinzătoare, integrate de experţi. pacientul, furnizorul şi factorii de sistem care contribuie la neaderarea vor fi abordaţi.

MANAGEMENTUL INSUFICIENTEI CARDIACA

Majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă caută atenţia furnizorilor de asistenţă medicală deoarece experimentează simptome îngrijorătoare. Cele mai frecvente simptome ale insuficienţei cardiace sunt manifestările de supraîncărcare de volum, inclusiv dificultăţi de respiraţie, oboseală, edem periferic şi dificultăţi de somn, care afectează foarte mult calitatea vieţii pacienţilor.43 Aceste simptome sunt deosebit de împovărătoare, deoarece pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt de obicei vârstnici şi au adesea mai multe afecţiuni comorbide, prescripţii multiple de medicamente, preocupări psihosociale, constrângeri fizice, constrângeri sociale, izolate şi fizice ale pacienţilor13. afectate cognitive şi deprimate.13,44-48

Simptomele insuficienţei cardiace, deşi împovărătoare, sunt adesea subtile iniţial şi pot fi confundate cu semnele de îmbătrânire normală sau cu efecte secundare ale medicamentelor.49 Din cauza subtilităţii simptomelor timpurii, pacienţii au nevoie de acces la experţi cu care să-şi poată discuta întrebările şi preocupările. Sortarea diferitelor simptome şi gestionarea regimului de medicaţie complex necesită o bază de cunoştinţe specializate pe care medicii generalişti ar putea să nu o fi stăpânit.50

Complexităţile îngrijirii insuficienţei cardiace sunt potrivite pentru managementul bolii, care, prin definiţie, implică reproiectarea practicii cu o disponibilitate sporită a experţilor, utilizarea ghidurilor bazate pe dovezi, educaţie şi consiliere îmbunătăţite şi utilizarea rezultatelor monitorizate pentru a îmbunătăţi procesele de îngrijire. S-a demonstrat că managementul bolii (1) îmbunătăţeşte cunoştinţele despre insuficienţa cardiacă; (2) să faciliteze schimbarea comportamentului de sănătate care îmbunătăţeşte îngrijirea de sine, inclusiv aderarea la tratament şi gestionarea simptomelor; şi (3) îmbunătăţirea rezultatelor clinice, cum ar fi rate mai mici de reinterne, costuri mai mici de spitalizare şi rate mai scăzute de mortalitate.51-60

Începând cu anii 1980, când a fost testat primul program de management al insuficienţei cardiace, au fost efectuate peste 50 de studii publicate pentru a testa efectele îngrijirii de specialitate a insuficienţei cardiace oferite într-un model de management al bolii. Deşi fiecare program este diferit, toate programele includ îngrijire care reflectă o abatere semnificativă de la prestarea tradiţională de îngrijire episodică. Aceste programe pot fi clasificate pe scară largă în două tipuri: (1) clinici pentru insuficienţă cardiacă şi (2) îngrijire pentru insuficienţă cardiacă furnizată în sau la domiciliu. În plus, există şi alte programe specifice insuficienţei cardiace care nu îndeplinesc criteriile programelor de management al bolii. Deşi aceste abordări nu sunt managementul bolii în adevăratul sens, unii autori s-au referit la ele ca management al bolii, iar unii au fost eficiente în îmbunătăţirea rezultatelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.61-63.

Clinicile de insuficienţă cardiacă sunt programe de management al bolilor în care serviciul este furnizat în primul rând într-o clinică ambulatorie; pacienţii vin la clinică pentru a primi îngrijiri de la practicieni cu experienţă în insuficienţă cardiacă. Programele care furnizează îngrijire pentru insuficienţă cardiacă în sau la domiciliu includ o varietate de abordări de gestionare a bolii, toate care implică îngrijire specifică insuficienţei cardiace, care este furnizată în principal la domiciliul pacientului; îngrijirea poate fi acordată prin telefon, personal sau prin ambele mijloace. Multe dintre aceste programe adoptă o abordare de management de caz. În acest grup de studii sunt incluse exemple de îngrijire multidisciplinară adevărată, în care experţi din trei sau mai multe discipline lucrează în colaborare pentru a oferi îngrijiri de specialitate pentru insuficienţa cardiacă.

Deşi câteva studii au demonstrat un efect neutru sau negativ al programelor de management al insuficienţei cardiace, majoritatea acestor programe, indiferent de tip, au dat rezultate pozitive.51-60 Meta-analizele au confirmat că în majoritatea studiilor, pacienţii care sunt îngrijiţi în aceste programe experimentează mai puţine reinterne, suportă costuri mai mici de îngrijire a sănătăţii şi, în multe cazuri, au o supravieţuire mai lungă a pacienţilor (T. a îmbunătăţit starea funcţională şi a simptomelor şi se bucură de o calitate mai bună a vieţii decât înainte de intervenţie şi în comparaţie cu pacienţii trataţi cu îngrijirea obişnuită.54-56-57.

Managementul insuficienţei cardiace la populaţii speciale (vezi şi capitolul 49)

În mod surprinzător, puţini anchetatori au testat abordări de gestionare a bolii la populaţii vulnerabile de pacienţi, cum ar fi populaţiile minoritare, imigranţii sau sărace sau populaţiile de culoare. Într-o revizuire sistematică a intervenţiilor privind bolile cardiovasculare, au fost identificate doar şapte studii în populaţii vulnerabile cu insuficienţă cardiacă. Această lipsă de cercetare este surprinzătoare, în măsura în care semnificativ mai mulţi afro-americani decât pacienţi albi sunt spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă.65 Prevalenţa şi incidenţa insuficienţei cardiace par a fi mai scăzute în rândul populaţiilor hispanice decât în rândul populaţiilor afro-americane şi albe, dar ratele de spitalizare pot fi mai mari. Alexander şi colegii66 au descoperit că procentul de pacienţi internaţi din nou pentru insuficienţă cardiacă sau alte cauze, numărul total de zile de spitalizare şi costurile totale ale spitalului au fost toate semnificativ mai mari pentru pacienţii hispanici decât pentru pacienţii albi non-hispanici; Pacienţii hispanici au fost mai susceptibili de a fi internaţi de mai multe ori. Se ştie puţin sau nimic despre locuitorii nativilor americani şi asiatici din Pacificul din Statele Unite.

Studiile incluse într-o revizuire sistematică65 au fost un subset al unora dintre studiile majore de management al bolii, alese dacă au inclus o proporţie semnificativă de pacienţi afro-americani. Artinian şi asociaţii67 au înrolat 18 pacienţi, dintre care 65% erau afro-americani. Benatar şi asociaţii68 au înrolat 216 pacienţi, dintre care 186 (86%) erau afro-americani. DeWalt şi colegii de muncă69 au înrolat 25 de pacienţi, dintre care 15 (60%) erau afro-americani cu alfabetizare slabă. Naylor şi colegii70 au înrolat 239 de pacienţi, dintre care 86 (36%) erau afro-americani. Rich şi asociaţii71 au înrolat 282 de pacienţi, dintre care 155 (55%) erau afro-americani. Sisk şi colegii72 au înrolat 406 pacienţi, dintre

care 187 (46%) erau afro-americani și 134 (33%) erau hispanici. În cele din urmă, O'Connell și asociații73 au înrolat 35 de pacienți indigenți, dintre care 18 (51%) erau hispanici, într-o evaluare pretest/posttest a managementului de caz pentru insuficiență cardiacă.

După ce Davis și colegii de muncă65 și-au finalizat revizuirea, Riegel și colegii74 au publicat raportul unui studiu randomizat, controlat, care a testat o abordare de gestionare a bolii pe bază de telefon, care sa dovedit anterior a fi eficientă în populația generală, la un eșantion de pacienți hispanici. Pacienții autoidentificați ca hispanici care au fost internați cu insuficiență cardiacă cronică au fost înscriși și repartizați aleatoriu pentru a primi fie apeluri telefonice de la manageri de caz de asistente medicale bilingve/biculturale timp de 6 luni (n = 69) sau îngrijire obișnuită (n = 65). În mod surprinzător, intervenția nu a avut niciun efect asupra ratei de spitalizare, a calității vieții sau a depresiei în acest eșantion. În comparație cu rezultatele lui Sisk și colegii72 — singurul alt studiu controlat randomizat cu o proporție semnificativă de pacienți hispanici — metoda Riegel și colegii au redus efectiv rata de reinterne (143 de spitalizări în rândul pacienților care primesc apeluri telefonice față de 180 de spitalizări în rândul pacienților care au primit îngrijiri obișnuite la 12 luni). Cu toate acestea, doar 33% din populația Sisk și a colegilor de muncă erau hispanici, iar rezultatele nu au fost analizate în funcție de rasă sau etnie. Riegel și colegii au sugerat că ar putea fi necesară o abordare diferită la diversitatea culturală, vârstnicii, funcțional

grupuri compromise, slab educate sau neaculturate. 857 Acesta este în mod clar un domeniu în care sunt necesare cercetări suplimentare.

## PUNEREA ÎN PRACTICĂ MANAGEMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACA

CH 59 În ciuda superiorității managementului ambulatoriu al insuficienței cardiace, doar o minoritate dintre pacienții cu insuficiență cardiacă primesc îngrijire prin aceste modele de furnizare de îngrijiri. Presupunând că neaderarea este rezultatul unor factori legați de pacient, furnizor și sistemul de îngrijire a sănătății, un efort concertat de a influența fiecare dintre aceste componente va avea cele mai bune șanse de a îmbunătăți rezultatele în această populație de pacienți provocatoare. Programele de management al insuficienței cardiace se adresează fiecăruia dintre aceste trei domenii. Factorii pacienților sunt evaluați și abordați, furnizorii lucrează dintr-o bază de cunoștințe și un cadru care asigură îngrijirea adecvată, iar sistemul de furnizare a îngrijirii a fost modificat pentru a produce rezultate optime. Astfel, pacienții corespunzători ar trebui îndrumați către aceste programe de management atunci când este posibil. Cu toate acestea, aceste programe de management nu sunt disponibile pentru majoritatea pacienților și furnizorilor. În astfel de cazuri, este posibil ca furnizorii să utilizeze principiile managementului insuficienței cardiace în practica lor (Caseta 59-1). Un furnizor individual va avea dificultăți în utilizarea principiilor de management al bolii singur; prin urmare, o echipă de asistente medicale de practică avansată este sugerată și descrisă mai târziu în secțiunea „Îngrijire oferită de echipa de asistente medicale de practică avansată”. Un prim pas vital în implementarea managementului insuficienței cardiace este înțelegerea și promovarea autoîngrijirii pacientului.

Paradigma auto-îngrijirii

Clinicienii au acceptat cu mult timp în urmă ideea auto-îngrijirii pacienţilor cu diabet zaharat. Ei au acceptat mult mai lent pentru pacienţii cu alte tipuri de boli cronice, în ciuda dovezilor convingătoare că promovarea abilităţilor de autoîngrijire ale pacienţilor are ca rezultat rezultate îmbunătăţite.75-77 Îngrijirea de sine este procesul în care pacienţii, adesea cu ajutorul familiilor lor sau al altui îngrijitor, participă la propria îngrijire (Figura 59-1). Îngrijirea de sine este fundaţia pe care se construieşte gestionarea cu succes a insuficienţei cardiace. Termenii de autoîngrijire, autogestionare, aderenţă şi cunoaştere sunt adesea folosiţi în mod interschimbabil, dar fiecare are un înţeles distinct.78 Investigatorii au măsurat adesea aderarea la regim sau cunoştinţele şi le numesc „îngrijire de sine".24 În alte studii, cunoştinţele sunt presupuse a fi suficiente pentru autoîngrijire de către autorii care ignoră faptul că cunoaşterea este necesară, dar nu este suficientă pentru clinicieni. autoîngrijire, astfel încât să poată ajuta pacienţii să participe eficient la ea.

Procesul de auto-îngrijire include atât componente de întreţinere, cât şi de management.80 O presupunere a auto-îngrijirii este că pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă pentru a avea succes în auto-îngrijire, aceştia trebuie să se angajeze în comportamente care îi vor ajuta să rămână stabili fiziologic (de exemplu, o dietă cu conţinut scăzut de sodiu) şi trebuie să adere la regimul prescris, care este întreţinerea de auto-îngrijire. De asemenea, trebuie să ia decizii cu privire la modul de abordare a semnelor şi simptomelor atunci când acestea apar (de exemplu, luaţi diuretic suplimentar dacă greutatea creşte cu 1,4 kg într-o săptămână), ceea ce reprezintă managementul auto-îngrijirii. Procesul de autoîngrijire constă din etapele ilustrate în Figura 59-1. Un factor major care influenţează abilităţile pacienţilor în activităţile de gestionare a auto-îngrijirii este autoeficacitatea sau încrederea în capacitatea cuiva de a efectua auto-îngrijirea.80

Etapa 1 a procesului de auto-îngrijire, întreţinerea, implică monitorizarea simptomelor şi aderarea la tratament. Întreţinerea de auto-îngrijire implică respectarea sfatului furnizorilor de îngrijire a sănătăţii pentru a urma planul de tratament, a face alegeri sănătoase de viaţă şi a monitoriza modificările simptomelor. Pacienţii care

CH 59

**Numărul de pacienţi inclus**

**Numărul de studii Caracteristici în studii**

**Referinţă revizuită a rezultatelor studiilor revizuite**

Mortalitatea de orice cauză (14 studii):

20% reducere, 95% CI = 0,08-0,31

Telemonitorizarea (RR = 0,62; 95% CI = 0,45-0,85) a fost mai benefică decât suportul telefonic structurat (RR = 0,85; 95% CI = 0,72-1,01)

Admiteri pentru toate cauzele (8 studii):

Niciun beneficiu de telemonitorizare (RR = 0,98; 95% CI = 0,84-1,15) sau asistenţă telefonică structurată (RR = 0,94; 95% CI = 0,87-1,02)

Admiteri pentru insuficienţă cardiacă (9 studii):

Niciun beneficiu de telemonitorizare (RR = 0,86; 95% CI = 0,57-1,28) sau asistenţă telefonică structurată (RR = 0,78; 95% CI = 0,68-0,89).

QOL, cost şi acceptabilitate:

Îmbunătăţirea semnificativă a QOL în 3 din 6 studii

Costuri mai mici de îngrijire a sănătăţii în 3 din 4 studii de intervenţii structurate de asistenţă telefonică

Acceptabil pentru pacienţi în 3 din 4 studii

**Concluzii**

Programele de monitorizare de la distanţă sunt benefice pentru unele rezultate clinice de sănătate la pacienţii care locuiesc în comunitate cu insuficienţă cardiacă

Gohler et al (2006)8

36 Studii (16 în Statele Unite): DMP-urile au constat în educarea pacientului (în medie, trei componente educaţionale) şi planul de externare (vizite programate la clinică, vizite la domiciliu sau contacte telefonice iniţiate de asistentă);

Toate studiile randomizate, controlate

8341 Pacienţi; 37%-99% bărbaţi; vârsta medie a participanţilor la studiu: 56-79 ani;

33%-100% NYHA clasele II-IV

Admiteri pentru toate cauzele (32 de studii):

Diferenţa cumulată la prima reinternare pentru toate cauzele: 8% favorizează DMP (P < 0,0001,95% CI = 0,05-0,11; NNT = 13, 95% CI = 0,09-0,20)

Diferenţa cumulată cu privire la rehospitalizarea ulterioară pentru toate cauzele: 19% favorizează DMP (P < 0,0001, 95% CI = 0,02-0,35; NNT = 5, 95% CI = 0,03-0,50)

Contactul personal a fost mai eficient decât contactul telefonic (diferenţă de risc, -10,5% vs. -3,6%)

Mortalitatea de orice cauză (30 de studii):

Diferența de mortalitate cumulata: 3% favorizează DMPs (P <.01, 95% CI = 0.01-0.05; NNT = 33, 95% CI = 0.20-1.00)

Contactul personal a fost mai eficient decât contactul telefonic (diferență de risc, -3,0% vs. -2,6%)

Studiile cu o perioadă prelungită de urmărire au arătat un efect semnificativ asupra mortalității

DMP-urile scad ratele de admitere pentru toate cauzele și mortalitatea pentru toate cauzele

Vârsta, severitatea bolii, medicația, componența echipei de intervenție, abordarea intervenției și durata urmăririi sunt legate de efectul DMP

Holland et al (2005)55

30 de studii (13 în Statele Unite): 12 studii de vizite la domiciliu, 15 studii de monitorizare fiziologică la domiciliu, cum ar fi videofon (3 studii), telefon sau corespondență (12 studii) și 3 studii de intervenții exclusiv la spital sau clinică

Toate studiile randomizate, controlate ale programelor de management multidisciplinare atât în spitale cât și în comunitate

7581 Pacienți; 27%-99% bărbați; vârsta medie a participanților la studiu: 56-86 ani;

NYHA clasele II-IV în 8 studii; medie LVEF: 22%-43%

Admiteri pentru toate cauzele (21 de studii: RR = 0,87; 95%

CI = 0,79-0,95):

Intervențiile vizite la domiciliu (RR = 0,80; 95% CI = 0,71-0,89) și intervenția de tip telefonic (RR = 0,86; 95% CI = 0,73-1,02) au redus internările pentru toate cauzele, dar nu și intervențiile spitalicești (RR = 0,99; 95% CI =

0,90-1,10)

Internari pentru insuficienta cardiaca (16 studii: RR = 0,70; 95%

CI = 0,61-0,81):

Vizită la domiciliu (RR = 0,62; 95% CI = 0,51-0,74) și intervenții de tip telefonic (RR = 0,70; 95%

CI = 0,57-0,85) a redus internările pentru insuficiență cardiacă, dar nu și intervenții în spital (RR = 0,94; 95% CI = 0,78-1,13)

Mortalitatea de orice cauză (27 de studii: RR = 0,79; 95% CI = 0,69-0,92):

Telemonitorizarea (RR = 0,49; 95% IC = 0,33-0,73) şi urmărirea telefonică (RR = 0,70; 95% IC = 0,53-0,94) au redus ratele mortalităţii de toate cauzele, dar nu şi numărul de vizite la domiciliu (RR = 0,87; 95% IC = 0,067% intervenţie în spitale = 1,067) 1,00; 95% CI = 0,84-1,20)

Total internări şi zile medii de internare:

Numărul total de internări (18 studii: 21,8/1000 de săptămâni-pacienţi de pacienţi care au primit intervenţie vs. 29,0/1000 de săptămâni-pacienţi pentru grupurile de control) a fost redus pentru beneficiarii de intervenţie

Numărul mediu de zile de internare a scăzut cu 1,9 zile pentru beneficiarii intervenţiei (10 studii: 95% CI = 0,71-3,1)

Intervenţiile multidisciplinare au redus ratele de spitalizări pentru toate cauzele şi pentru insuficienţă cardiacă şi ratele de mortalitate din toate cauzele, dar cele mai eficiente au fost cele livrate, cel puţin parţial, la domiciliul pacienţilor prin vizite, apeluri telefonice sau televiziune.

CH 59

**Managementul bolilor în insuficiența cardiacă**

**Numărul de**

**Pacienţi incluşi**

**Numărul de studii Caracteristici în studii**

**Referinţă revizuită a studiilor revizuite Rezultate Concluzii**

Medicament, QOL sau stare funcţională şi cost:

Utilizarea mai mare a medicamentelor cu eficacitate dovedită la beneficiarii intervenţiei (6 studii)

Aderenţă mai mare la medicamente şi regimuri alimentare (5 studii)

Calitatea de muncă şi starea funcţională îmbunătăţită la beneficiarii intervenţiei (9 studii)

Economii de costuri cu intervenţie (15 studii)

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; CI, interval de încredere; BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; BCV, boli cardiovasculare; DMP, program de management al bolii; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; NNT, numărul necesar de tratat; NYHA, Asociaţia Inimii din New York; PCP, furnizor de asistenţă medicală primară; QOL, calitatea vieţii; RR, risc relativ.

**CASETA 59-1 Punerea în practică a principiilor managementului insuficienţei cardiace**

Înţelegeţi şi promovaţi autoîngrijirea pacientului

Evaluaţi şi abordaţi factorii pacienţilor care afectează aderarea la regimuri şi capacitatea de a se angaja în auto-îngrijire

Predaţi abilităţile de preferinţă faţă de cunoştinţe

Includeţi membrii familiei şi îngrijitorii informali în educaţie

Identificaţi şi vizaţi pacienţii care prezintă un risc ridicat de respitalizare

Folosiţi componente ale programelor de management pentru insuficienţa cardiacă care îmbunătăţesc rezultatele

Educaţie şi consiliere individualizate, cuprinzătoare pentru pacienţi şi familie sau îngrijitori, în ambulatoriu

Optimizarea terapiei medicale

Urmărire vigilentă

Acces sporit la profesioniştii din domeniul sănătăţii

Atenţie timpurie la supraîncărcarea cu lichid

Coordonarea cu alte agenţii, după caz

Fie îngrijire dirijată de medic cu asistenţă din partea coordonatorilor de asistente medicale, fie îngrijire gestionată de asistente medicale de către asistente cardiovasculare cu practică avansată cu experienţă, cu acces la un cardiolog

Utilizaţi strategii comportamentale pentru a creşte aderarea la regim

se monitorizează în mod obişnuit au mai multe şanse să caute tratament în stadiile incipiente ale exacerbarii. Insuficienţa cardiacă este notabilă pentru subtilitatea simptomelor timpurii şi, prin urmare, monitorizarea simptomelor este o componentă esenţială a întreţinerii auto-îngrijirii.

Etapele ulterioare ale procesului de auto-îngrijire reflectă managementul, care este un proces decizional activ, iterativ, deliberat, întreprins ca răspuns la simptome.80 Managementul simptomelor este esenţial pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă dacă doresc să controleze ceea ce poate fi un echilibru precar între sănătatea relativă şi insuficienţa cardiacă simptomatică. În managementul auto-îngrijirii, odată ce pacientul recunoaşte modificări ale semnelor şi simptomelor, pacientul trebuie să ia decizii cu privire la modul de răspuns.

Etapa 2, recunoaşterea simptomelor, implică recunoaşterea faptului că a avut loc o schimbare a semnelor sau simptomelor şi că schimbarea este legată de insuficienţa cardiacă. Dacă pacienţii recunosc un simptom ca fiind legat de boala lor de inimă, este mai probabil să evalueze în mod corespunzător urgenţa acestuia şi să răspundă mai rapid.81 Etapa 3, evaluarea simptomelor, este procesul prin care pacienţii încearcă să facă distincţia între modificările importante şi neimportante ale simptomelor. Dacă un simptom este considerat important, este mai probabil ca pacientul să decidă că trebuie să ia măsuri.80 Pacienţii pot trece prin aceste etape şi să nu ia măsuri pentru că nu au cunoştinţe despre ceea ce trebuie să facă, consideră că costurile acţiunii depăşesc beneficiile, nu reuşesc să înţeleagă importanţa schimbării simptomelor sau cred că nu este disponibilă o strategie eficientă. Furnizorii de asistenţă medicală pot interveni în acest moment şi pot creşte

cunoştinţele pacienţilor despre semnele şi simptomele importante şi îi pot educa cu privire la acţiunile adecvate de luat atunci când apar schimbări.

Etapa 4, implementarea tratamentului, presupune acţiune ca răspuns la etapele anterioare. Unele acţiuni sunt intuitive şi necesită puţină gândire (de exemplu, odihnă). Unele acţiuni pot fi efectuate independent de altele (de exemplu, ajustări ale dietei), iar unele acţiuni sunt interdependente sau necesită anumite îndrumări din partea unui furnizor de servicii medicale (de exemplu, ajustarea dozei de diuretic). Etapa 5, evaluarea tratamentului, se referă la eficacitatea (de exemplu, în ameliorarea simptomelor) tratamentelor selectate. Dacă un tratament este eficient, acesta poate fi încercat din nou. Cercetările au arătat că această abilitate se învaţă prin experienţă.20 Cu toate acestea, trebuie găsite şi alte modalităţi de creştere a acestei expertize, dacă pacienţii cu insuficienţă cardiacă nou diagnosticată vor evita respitalizarea în primele câteva luni după internarea lor iniţială. Managementul ambulatoriu al unei boli

abordarea managementului insuficienţei cardiace este una dintre aceste modalităţi, dar este important să se determine mai întâi ce factori există pentru pacient care ar putea interfera cu capacitatea pacientului de a se angaja optim în auto-îngrijire.

Evaluaţi factorii pacienţilor care interferează cu auto-îngrijirea

Numeroase probleme pot interfera cu abilităţile de autoîngrijire ale pacienţilor.15 Vârsta înaintată, nivelul scăzut de educaţie şi alfabetizarea sănătăţii scăzute pot afecta capacitatea pacienţilor de a învăţa şi de a respecta recomandările de tratament.20 Incapacitatea de a comunica cu furnizorul din cauza credinţelor legate de limbă, vârstă şi cultură s-a demonstrat, de asemenea, a fi un factor major care interferează cu aderarea la regimurile de tratament. Disfuncţia cognitivă este din ce în ce mai recunoscută ca o problemă comună în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă44-82, care poate contribui la o auto-îngrijire deficitară.83 Măsuri simple, cum ar fi un test de desenare a ceasului, sunt disponibile pentru screening-ul de rutină al abilităţilor cognitive.44

Factorii personali precum lipsa motivaţiei, autoeficacitatea scăzută, suferinţa emoţională (în special depresia), obiceiurile proaste de sănătate, cum ar fi fumatul şi lipsa controlului perceput, contribuie, de asemenea, la dificultăţile de a practica auto-îngrijirea şi schimbarea comportamentelor de sănătate. Factorii de boală, cum ar fi durata experienţei cu diagnosticul, severitatea simptomelor, limitările fizice şi prezenţa unor afecţiuni comorbide multiple pot contribui la complianţa slabă şi la auto-îngrijirea deficitară.28,86 Pe măsură ce importanţa acestor factori pentru autoîngrijire şi rezultate devine din ce în ce mai evidentă, furnizorii de servicii medicale trebuie educaţi cu privire la evaluarea şi gestionarea acestora.

Includeţi membrii familiei şi îngrijitorii informali în educaţie

Membrii familiei şi prietenii sunt îngrijitorii informali neobservaţi şi adesea neglijaţi, care oferă sprijin substanţial pentru mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă.87 Neincluderea îngrijitorilor informali în abordările de management al bolii poate contribui la rezultate

slabe. În special, pacienţii care au oricare dintre factorii de mai sus care pot afecta negativ autoîngrijirea pot avea nevoie de sprijinul îngrijitorilor informali.88-90 Ori de câte ori este posibil, este esenţial să se identifice aceşti îngrijitori şi să îi includă în sesiunile de educaţie şi consiliere.91

Identificaţi şi vizaţi pacienţii care prezintă risc de reinterne

Dovezile existente sugerează că abordările pentru managementul insuficienţei cardiace sunt cele mai eficiente atunci când sunt utilizate pentru pacienţii care prezintă risc de reinterne.92-94 Deoarece starea insuficienţei cardiace a unui pacient se poate modifica în timp, este necesar să se reevalueze frecvent starea de risc. O serie de factori de risc pentru respitalizare au fost identificaţi şi confirmaţi în mai multe studii. Vârsta mai înaintată, în special peste 75 de ani, este un factor de risc major.95 O internare anterioară în spital pentru insuficienţă cardiacă în ultimele 30 de zile până la 1 an92,90,97 este un alt factor de risc important, la fel ca şi spitalizările multiple din orice motiv în ultimii 5 ani.71,98 Prezenţa bolilor comorbide, în special afecţiunilor active multiple, este un alt factor de risc major de creştere a stării comorbide7: boală pulmonară obstructivă; (2) diabet; şi (3) insuficienţă renală reflectată de nivelul creatininei de 2,5 mg/dL sau mai mare sau de un nivel mai mare de azot ureic din sânge.

Componente ale managementului insuficienţei cardiace care îmbunătăţesc rezultatele

Medicii care nu au acces la programe de management pentru insuficienţa cardiacă pot, totuşi, să facă paşi mari în îmbunătăţirea rezultatelor pacientului cu insuficienţă cardiacă prin încorporarea aspectelor eficiente ale acestor programe în practica lor. Nu au existat comparaţii ale componentelor individuale utilizate în programele de management al insuficienţei cardiace, dar examinarea studiilor cu rezultate neutre sau negative şi a studiilor recente în care unele componente au fost omise oferă suficiente informaţii pentru a face recomandări cu privire la componentele care sunt susceptibile de a îmbunătăţi rezultatele (vezi Caseta 59-1). Fiecare dintre aceste componente este descrisă mai jos.

**Educaţie şi consiliere individualizate, cuprinzătoare pentru pacienţi şi familie sau îngrijitori, în ambulatoriu. La baza oricărui program de management de succes al insuficienţei cardiace se află educaţia şi consilierea individualizate, cuprinzătoare, al căror scop este îmbunătăţirea aderenţei la regimul prescris.24,104-100 Adăugarea de educaţie cuprinzătoare şi consiliere numai la regim îmbunătăţeşte rezultatele clinice atâta timp cât includ strategii comportamentale pentru creşterea aderenţei. Doar educaţia în staţionar este inadecvată, iar pacienţii nu sunt capabili să reţină cea mai mare parte a ceea ce li se predă în spital.32 Indiferent de calitatea educaţiei în spital, pacienţii sunt bolnavi, anxioşi, distraşi şi, prin urmare, în stare proastă pentru a învăţa şi a reţine materialul. În plus, există puţin timp în spital pentru a oferi toate informaţiile necesare.**

Pacienţii şi familiile lor şi îngrijitorii informali trebuie să efectueze majoritatea îngrijirii insuficienţei cardiace la domiciliu. Dacă un pacient nu ştie ce este necesar şi de ce, nu are

motivaţia sau abilităţile pentru a le realiza sau nu apreciază importanţa activităţilor, pacientul nu poate participa eficient la îngrijire. Prin urmare, obiectivele educaţiei şi consilierii sunt de a ajuta pacienţii şi îngrijitorii lor informali să dobândească cunoştinţele, abilităţile şi motivaţia de care au nevoie pentru a adera la planul de tratament şi a participa eficient la auto-îngrijire. Pentru a ajuta pacienţii să facă acest lucru, furnizorii de servicii medicale nu trebuie doar să transmită cunoştinţele necesare, ci şi să le transmită într-o manieră care să promoveze reţinerea şi aplicarea a ceea ce a învăţat.

Conţinut pentru educaţia şi consilierea pacientului şi familiei. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă trebuie să efectueze comportamente specifice pentru a face faţă bolii. Ei trebuie să limiteze sodiul alimentar la 2 până la 3 g pe zi, să ia medicamentele prescrise în mod obişnuit şi să facă periodic imunizare antigripală şi pneumococică.

**862 tions (respecte tratament). Ei trebuie să fie învăţaţi să se cântărească zilnic şi cum să monitorizeze simptomele comune I de decompensare, cum ar fi dificultăţi de respiraţie, oboseală, umflare periferică, trezire noaptea cu tuse sau dificultăţi de respiraţie, ameţeli şi umflături (monitorizează semnele şi simptomele). În cele din urmă, mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă ar trebui încurajaţi să facă exerciţii fizice, să renunţe la fumat, să-şi limiteze sau să oprească consumul de alcool şi să controleze alte afecţiuni comorbide, cum ar fi diabetul, hipertensiunea sau hiperlipidemia (schimbarea stilurilor de viaţă nesănătoase).**

***Metode de predare şi consiliere. Este esenţial ca pacienţilor şi familiilor să li se ofere strategii eficiente de schimbare a comportamentului, împreună cu furnizarea de informaţii. Cercetătorii în schimbarea comportamentului au demonstrat de multă vreme că doar cunoştinţele sunt insuficiente pentru schimbarea comportamentului,109 şi chiar şi acum pacienţii raportează frustrare când li se spune ce să facă fără să li se ofere abilităţile pentru a face schimbarea comportamentală aşteptată.28 În plus, o serie de factori care contribuie la neaderarea şi la respitalizare contribuie, de asemenea, la dificultăţi în punerea în acţiune a informaţiilor. Astfel, clinicienii trebuie să înţeleagă factorii care influenţează capacitatea pacienţilor de a face modificări recomandate în comportamentul sănătăţii şi trebuie să se familiarizeze cu strategiile eficiente de schimbare a comportamentului pe care le pot preda.***

În plus faţă de condiţiile descrise în secţiunea „Evaluarea factorilor pacientului care interferează cu auto-îngrijirea", următoarele condiţii reprezintă bariere în calea aderării. Este important să se evalueze şi să abordeze aceste bariere dacă sunt prezente. Impedimentele inerente tratamentelor recomandate pot limita considerabil aderenţa. Numărul de medicamente, complexitatea tratamentului, efectele secundare ale medicamentelor, costul medicamentelor, costul transportului la farmacie şi la cabinetele medicilor şi locaţia nesigură a farmaciei de cartier toate pot contribui la neaderarea la medicamente. dificultăţi de a vă aminti să luaţi medicamente; trebuie să luaţi prea multe medicamente în fiecare zi; acţiunea diureticelor, care îngreunează plecarea de acasă; şi trezirile nocturne pentru a urina. Poate fi dificil să urmaţi recomandările pentru restricţia alimentară a sodiului din cauza timpului, costului, gustului, dificultăţii de înţelegere a

cerinţelor dietei, incapacitatea de a socializa atunci când este vorba de mâncare, limitări în ceea ce priveşte mâncarea în oraş şi limitările privind consumul de alimente preambalate şi conserve.28

***Stilul de educaţie şi consiliere. Educaţia şi consilierea optimă a pacientului implică mai mult decât simpla furnizare de informaţii. Consilierea pune accent pe furnizarea individualizată de informaţii importante, luând în considerare factorii discutaţi anterior care interferează cu participarea cu succes la îngrijire (de exemplu, limbaj, funcţie cognitivă, starea de spirit), precum şi disponibilitatea pacientului de a se schimba. Prochaska şi colegii110,111 au propus un model de schimbare care recunoaşte faptul că mulţi oameni nu sunt pregătiţi să se angajeze în comportamentele pe care le susţin furnizorii de asistenţă medicală. Conform modelului lor, pacienţii aflaţi în faza de precontemplare a schimbării nu iau în considerare schimbarea; cei aflaţi în faza de contemplare se gândesc la schimbare, dar încă nu se angajează să se schimbe; iar cei aflaţi în faza de pregătire plănuiesc să facă schimbări în viitor şi este posibil să se fi angajat deja în câţiva paşi incipiente ai schimbării. Majoritatea pacienţilor se află într-una dintre aceste trei faze incipiente când un furnizor susţine un nou comportament. Puţini pacienţi sunt în faza de acţiune (în care a avut loc schimbarea) sau faza de întreţinere (schimbarea a fost menţinută timp de 6 luni sau mai mult), chiar şi atunci când nevoia de schimbare a comportamentului a fost recunoscută înainte de a fi abordată de un furnizor (de exemplu, renunţarea la fumat).***

Corectarea percepţiilor greşite ale pacienţilor cu privire la starea lor şi tratamentul este un alt aspect important al educaţiei şi consilierii. Este util să se evalueze curentul pacienţilor

**CASETA 59-2 Educaţie şi consiliere pentru pacient şi familie sau îngrijitor informal**

**Subiecte generale**

Explicaţia insuficienţei cardiace

Includeţi explicaţia simptomelor

Răspunsuri psihologice

Posibilitatea creşterii depresiei şi anxietăţii

Necesitatea tratamentului dacă anxietatea sau depresia persistă

Imunizări necesare

Vaccinuri antigripale şi pneumococice

Prognoză

Directive avansate

**Exemple de abilităţi necesare pentru gestionarea cu succes a insuficienţei cardiace**

Cum să citiţi etichetele nutriţionale

Cum să evaluezi umflarea gleznelor, alte edem, oboseală şi dispnee

Cum să compensaţi pierderea unui medicament

Cum să vă pregătiţi pentru o vizită la cabinet cu furnizorul

**Monitorizarea şi recunoaşterea simptomelor**

Simptomele de aşteptat faţă de simptomele de agravare a insuficienţei cardiace şi cum se monitorizează

Automonitorizare cu cântăriri zilnice

Ce trebuie făcut în cazul apariţiei simptomelor

**Recomandări dietetice**

Dietă cu cel mult 2 până la 3 g de sodiu

Managementul fluidelor

Restricţia de lichide este inutilă, cu excepţia pacienţilor cu hiponatremie, dar este necesară moderarea aportului de lichide (<2 L/zi)

Recomandări de alcool

Alcool limitat la 1 băutură/zi; abţinerea dacă este prezentă cardiomiopatie alcoolică

Abilităţi comportamentale

Strategii de aderenţă

Depăşirea barierelor

**Medicamente**

Natura fiecărui medicament, dozarea şi efectele secundare de urmărit

Ce să faci cu reţetele de la alţi medici sau din spitalizările anterioare

Remedii naturale şi vitamine

Confruntarea cu regimuri complicate

Probleme de cost

Strategii de aderenţă

Depăşirea barierelor

**Activitate şi exerciţiu**

Managementul diverselor nevoi de activitate

Activităţi din viaţa de zi cu zi

Activităţi de muncă şi de agrement

Program de exerciţii

Activitate sexuală

Strategii de aderenţă

Depăşirea barierelor

**Modificarea factorului de risc**

Renunţarea la fumat

Controlul greutăţii pentru pacienţii supraponderali

Gestionarea hiperlipidemiei, diabetului zaharat şi hipertensiunii arteriale cunoaşterea şi înţelegerea punând întrebări care determină mai mult decât „da" sau „nu" pentru un răspuns. Percepţiile greşite sunt frecvente în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. De exemplu, o neînţelegere frecventă în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă este că este necesară o creştere a aportului de lichide la pacienţii cu

insuficienţă cardiacă pentru că sunt bolnavi şi pentru că diureticele provoacă urinare excesivă.20-32-108 Mulţi pacienţi înţeleg greşit motivele pentru care li se cere să se cântărească zilnic, crezând că li se cere să urmărească creşterea în greutate adipoasă.28 Bennett şi colegii30 au documentat o serie de tehnici de autoîngrijire inadecvate sau ineficiente pentru gestionarea tusei, inclusiv utilizarea unei scăderi a temperaturii camerei pentru gestionarea simptomelor faţă pentru dificultăţi de respiraţie şi utilizarea de distragere a atenţiei şi ceaiuri din plante pentru dificultăţi de somn.

Motivaţia internă este un factor important care contribuie la succesul auto-îngrijirii, iar tehnicile motivaţionale sunt extrem de eficiente pentru indivizii aflaţi într-una dintre etapele incipiente ale schimbării. Interviul de motivaţie, o tehnică care pune accentul pe ajutarea pacientului să rezolve ambivalenţa faţă de schimbare, este eficientă chiar şi pentru cei cu comportamente dificile, cum ar fi consumul de alcool şi pierderea în greutate112,113 şi chiar şi cu comportamentele pe care persoanele cu insuficienţă cardiacă sunt rugate să le implementeze. vieţi.115 Au fost sugerate tehnici specifice pentru a ajuta pacienţii să progreseze prin fiecare dintre etapele schimbării.110 De exemplu, pacienţii care nu iau în considerare schimbarea au nevoie de informaţii. Pentru indivizii aflaţi în fazele de contemplare a schimbării, totuşi, informaţiile sunt adesea de prisos şi iritante; aceşti pacienţi beneficiază de un accent pus pe rezultatele care trebuie obţinute în urma schimbării (de exemplu, „Poţi evita probabil rehospitalizarea dacă iei medicamentele în

mod obișnuit"). Pacienții aflați în stadiul de pregătire pot beneficia de eforturile de creștere a încrederii lor în abilitățile lor de a face modificările recomandate sau de asistență în depășirea barierelor cu care se confruntă (de exemplu, dificultate în pregătirea mesei).117

Pur și simplu evitarea abordărilor educaționale ineficiente este utilă pentru pacienți. Frica și constrângerea, de exemplu, sunt tehnici obișnuite în practica clinică, dar sunt motivatori ineficienți, deoarece oamenii care sunt împinși într-o direcție vor rezista schimbării, chiar dacă abordarea susținută este logică.110 Mesajele care sunt formulate în termeni care evocă frică sunt de obicei ignorate și ignorate de către pacienți pentru a reduce anxietatea. Paternalismul – caracterizat prin luarea deciziilor pentru pacienți – este, de asemenea, obișnuit în practica clinică, dar rareori eficient pe termen lung, deoarece pacienților le lipsește proprietatea asupra deciziei.

Cele mai eficiente abordări de educație și consiliere sunt individualizate pentru a include ceea ce pacientul are nevoie și ceea ce dorește să învețe, să se bazeze pe cunoștințele și experiența anterioară, să implice pacientul în discuții și practicarea abilităților, să includă o discuție despre beneficiile acționării pe baza recomandărilor și să ofere feedback și întărire. Respectarea unor principii educaționale precum acestea sporește eficacitatea educației pacienților.118 O diferență majoră între predarea pacienților și educația didactică formală este că predarea pacienților se concentrează pe ceea ce trebuie să facă pacienții, mai degrabă decât pe ceea ce trebuie să știe28; adică predarea proceselor fiziopatologice ale insuficienței cardiace nu este necesară decât dacă este solicitată de pacient. În schimb, pacienții doresc de obicei să știe ce fac medicamentele lor, ce simptome sunt importante de monitorizat, cum să monitorizeze simptomele și ce să facă în privința lor atunci când apar și să distingă efectele secundare ale medicamentelor de simptomele insuficienței cardiace.28,49.

***Timpul, setarea și forma de educație și consiliere. Pentru a fi cel mai eficient, educația și consilierea trebuie furnizate atunci când și unde pacienții sunt cel mai gata să învețe. Educația în spital este tradițională și cerută de agențiile de acreditare, dar spitalizarea este probabil cel mai rău moment posibil pentru educarea pacienților, deoarece pacienții internați sunt, ca grup, mai bolnavi acum decât în anii trecuți. În plus, pacienții sunt externați mai devreme, iar zilele lor în spital sunt ocupate cu teste și proceduri. Prin urmare, în timpul spitalizării trebuie oferită o educație doar scurtă, esențială, dar aprofundată (de exemplu, predarea medicamentelor); educația cuprinzătoare ar trebui amânată până după externare. Predarea care este amânată ar trebui începută în prima săptămână după externarea din spital, de preferință în primele câteva zile, și continuată în timpul vizitelor ulterioare.10,04.***

Educația față în față și sesiunile de consiliere care includ materiale scrise sunt vitale. Materiale scrise cu principii educaționale solide („module educaționale") care sunt pregătite special pentru pacienții cu insuficiență cardiacă pot fi obținute de pe site-ul web al Societății de insuficiență cardiacă din America (www.hfsa.org). Anchetatorii anteriori au arătat, de asemenea, că pacienții care sunt motivați să învețe și să se schimbe pot obține beneficii semnificative din intervențiile livrate prin poștă, telefon sau tehnologie. De exemplu,

Serxner şi asociaţii03 au demonstrat că informaţiile personalizate privind auto-îngrijirea şi schimbarea comportamentului livrate prin poştă pacienţilor cu insuficienţă cardiacă au scăzut internările în spital şi au costat 51%. Fulmer şi colegii119 au demonstrat că pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă care au fost desemnaţi aleatoriu să primească fie mementouri zilnice de medicaţie telefonică, fie mementouri zilnice pentru apeluri video-telefonice au aderat mai bine la regimurile de medicamente decât pacienţii de control care nu au primit memento-uri; pentru acei pacienţi de control, aderenţa a scăzut de la 81% la 57% după 10 săptămâni în studiu. Astfel, se recomandă o combinaţie de strategii.

**Strategii de schimbare a comportamentului în sănătate. Într-un articol clasic, McKenney şi asociaţii120 au clasificat strategiile pentru îmbunătăţirea aderării la regimurile de tratament în activare, consecinţă şi stimulatoare. Strategiile de activare - educarea pacientului, simplificarea regimului de medicamente, creşterea accesului la îngrijire, prescrierea de terapii mai puţin costisitoare - echipează pacienţii cu ceea ce au nevoie pentru a adera la regim. Strategiile de consecinţă, cum ar fi menţinerea înregistrărilor şi recompensarea aderenţei, întăresc comportamentul dorit. Strategiile stimulatoare, cum ar fi mementourile sau legarea comportamentelor dorite de ritualurile zilnice, sunt menite să stimuleze comportamentul dorit. Studiile privind strategiile de activare precum educaţia pacientului sugerează că creşterea cunoştinţelor nu creşte neapărat aderenţa.121 Strategiile de stimulare sunt mai eficiente în obţinerea conformităţii decât strategiile de activare sau de consecinţă.119 Acest lucru sugerează că intervenţiile de educaţie şi consiliere ar putea necesita mai puţin accent pe transferul de informaţii şi mai multă atenţie acordată tehnicilor comportamentale care îi ajută pe pacienţi să-şi integreze noile comportamente şi comportamente importante. Strategiile sugerate pentru fiecare categorie sunt prezentate în Caseta 59-3.**

**Optimizarea terapiei medicale. O altă componentă importantă a managementului insuficienţei cardiace este optimizarea terapiei medicamentoase, prin intermediul recomandărilor din ghidurile publicate care se bazează pe studii clinice controlate randomizate la scară largă. Programul Asociaţiei Americane de Inimă „Get With the Guidelines", care este disponibil online (http://www.americanheart.org/presenter.jhtml7identifier=1105), este o modalitate utilă de a începe încorporarea acestor ghiduri în practică. Nu numai că trebuie prescrise medicamentele adecvate, ci şi ele trebuie prescrise în dozele adecvate ori de câte ori este posibil.12 Inhibitorii ECA (vezi capitolul 45) şi agenţii p-adrenergici (vezi capitolul 40) care trebuie titraţi până la doza optimă sunt medicamentele care cel mai adesea nu sunt prescrise în doze optime; prin urmare, clinicienii ar trebui să aibă grijă suplimentară în timpul vizitelor de urmărire pentru a evalua titrarea adecvată a dozei. În fiecare program de management al insuficienţei cardiace în care a fost evaluată terapia medicamentoasă (tipuri şi doze), prescripţiile de terapie medicamentoasă au fost mai bune decât îngrijirea obişnuită sau prescripţiile înainte de iniţierea programului.122,123 Regimurile medicamentoase optime sunt descrise în capitolele 42 până la 44 şi 40 din această carte. Obligaţia**

**clinicianului nu se încheie cu prescrierea medicamentului; clinicianul trebuie să se asigure că pacientul respectă regimul.**

**CASETA 59-3 Strategii pentru schimbarea comportamentului de sănătate**

**Strategii de activare**

Adaptarea dietei cu conţinut scăzut de sodiu la stilul alimentar obişnuit al pacientului

Învăţarea pacienţilor cum să ia masa la restaurantele obişnuite în timp ce urmează o dietă cu conţinut scăzut de sodiu

Învăţarea pacienţilor cum să citească etichetele alimentelor pentru conţinutul de sodiu

Învăţarea pacienţilor să identifice alimentele cu conţinut ridicat şi scăzut de sodiu

Recunoaşterea influenţelor alimentare culturale şi religioase

Furnizarea de materiale scrise la nivelul adecvat de citire

Furnizarea de materiale tipărite cu caractere mari pentru pacienţii cu dizabilităţi de vedere (de exemplu, pacienţi vârstnici)

Trimiterea de reamintiri anuale pentru vaccinarea antigripală

Apelare cu mementouri de întâlnire

Oferă o listă de simptome îngrijorătoare

Referitor la un dietetician pentru consiliere de scădere în greutate

Faceţi referire la un program de renunţare la fumat, dacă este necesar

Predarea modalităţilor alternative de monitorizare a retenţiei de lichide (strângerea pantofilor sau a curelei, circumferinţa gleznei)

Referirea la Alcoolicii Anonimi sau la alt grup de sprijin pentru abuzul de substanţe, după cum este necesar

**Strategii de consecinţă**

Păstrarea unui jurnal al greutăţilor zilnice

Păstrarea unui jurnal al simptomelor şi al calităţii acestora (de la cel mai grav la cel mai puţin sever)

Păstrarea unui jurnal al distanţei parcurse şi al ritmului cardiac atins

**Strategii stimulatoare**

Furnizarea pacienţilor cu cutie de pastile şi predarea utilizării acesteia

Furnizarea pacienţilor cu jurnalul de medicamente pentru a verifica zilnic

Asocierea consumului de medicamente cu activităţile de zi cu zi (de exemplu, spălatul pe dinţi)

Furnizarea pacienţilor cu un pedometru pentru a monitoriza activitatea

Oferirea unei scale pacienţilor care nu au una

Plasarea cântarului într-un loc inevitabil în fiecare dimineaţă

Furnizarea unui tracker zilnic de sodiu pentru a facilita monitorizarea aportului de sodiu

Învăţarea pacienţilor cum să gătească reţete de bază cu sodiu scăzut

Permite pacienţilor să-şi autoregleze doza de diuretic pe baza creşterii în greutate

Oferă vaccinuri împotriva gripei la birou

Furnizarea unei liste de simptome specifice care ar trebui să stimuleze un apel la birou

**Urmărire vigilentă. Rezultatele sunt îmbunătăţite atunci când frecvenţa şi vigilenţa în timpul programărilor de urmărire sunt crescute, în special după externarea dintr-o spitalizare pentru insuficienţă cardiacă. Anchetatorii au demonstrat că primele 2 săptămâni după externare sunt o perioadă de vulnerabilitate crescută pentru pacienţi, iar vigilenţa clinicianului trebuie crescută în această perioadă de timp.13-105 În plus faţă de vizitele mai frecvente la cabinet, o singură vizită la domiciliu a unei asistente în primele câteva săptămâni după externare poate scădea substanţial ratele de reinterne şi poate îmbunătăţi supravieţuirea pe termen lung a pacientului, precum şi starea fizică a pacientului. înţelegerea instrucţiunilor şi pot oferi educaţie şi consiliere. Deoarece asistentele sunt accesibile prin telefon, pacienţii pot contacta un profesionist din domeniul sănătăţii atunci când sunt reticenţi să-şi „deranjeze" medicii.**

**Acces sporit la profesioniştii din domeniul sănătăţii. Accesul facil la furnizorii de servicii medicale este o componentă a managementului insuficienţei cardiace, care este, de asemenea, asociată cu rezultate clinice îmbunătăţite.124 Metoda obişnuită de a contacta un medic implică un apel telefonic lung care include o serie de instrucţiuni neinteligibile despre apăsarea mai multor numere pentru a lăsa un mesaj, care poate fi sau nu returnat; multi pacienti aleg in schimb sa astepte pana cand simptomele devin severe. În plus, mulţi pacienţi nu se simt confortabil să-şi sune medicii pentru a pune întrebări. Atunci când pacienţii au acces mai uşor şi mai rapid la un furnizor de asistenţă medicală pentru a pune întrebări, a clarifica instrucţiuni şi a rezolva problemele legate de starea lor care apar în mod neaşteptat, rezultatele clinice sunt îmbunătăţite.**

Îmbunătățirea accesului în acest domeniu începe cu dezvoltarea unei politici de comunicare deschisă cu pacienții, astfel încât aceștia să se simtă confortabil să pună întrebări despre starea lor. Modalitățile de creștere a accesibilității includ furnizarea serviciilor unei asistente medicale de practică avansată cu care pacienții au dezvoltat o relație prin telefon sau pe bază de walk-in. O componentă fundamentală a acestei abordări este să ne asigurăm că pacienții înțeleg că atenția timpurie la probleme îmbunătățește rezultatele.

**Atenție timpurie la supraîncărcarea cu fluide. Supraîncărcarea cu lichide este cea mai frecventă cauză a spitalizării de urgență în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă (vezi capitolul 43).0-19-125 Astfel, atenția acordată semnelor și simptomelor precoce ale supraîncărcării cu lichide este o componentă comună a managementului de succes al insuficienței cardiace. După cum s-a descris anterior, pacienții trebuie învățați să monitorizeze semnele de supraîncărcare cu lichide, să se cântărească zilnic și să țină o evidență a greutăților. Pacienții trebuie învățați că semnele supraîncărcării cu lichide sunt umflarea gleznelor și a picioarelor; inelele, curelele sau curelele devin prea strânse; și dispnee crescută, inclusiv dificultăți de somn sau ortopnee. Este important ca pacienții să fie ajutați să își dezvolte abilitățile atât în a se evalua pentru supraîncărcare cu lichide, cât și în abilitatea de a judeca când să-și cheme furnizorii de asistență medicală din cauza acestor semne sau simptome sau dacă greutatea lor crește cu 0,9 până la 1,4 kg și rămâne ridicată sau continuă să crească.108-108-122 regimul diuretic ca răspuns la creșterea în greutate.108-122 Deși există variații în ceea ce privește regimul diuretic flexibil, o abordare este ca pacienții să dubleze doza de diuretic timp de 2 zile dacă greutatea lor crește cu 2 până la 3 kg în 1 până la 2 zile. În cazul în care greutatea lor continuă să crească sau nu scade, este justificat un apel către clinician.**

**Coordonarea cu alți medici și agenții, după caz. Deoarece mulți pacienți cu insuficiență cardiacă sunt vârstnici cu multiple afecțiuni comorbide și probleme socioeconomice, alte agenții pot fi implicate în îngrijirea lor. În plus, pentru majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă, mai mult de un medic sau alt furnizor de asistență medicală este implicat în îngrijirea lor. Coordonarea îngrijirii și a serviciilor primite, evitarea dublării și a mesajelor mixte și asigurarea faptului că serviciile nu sunt ratate sunt esențiale atunci când pacienții au mai mulți furnizori sau au nevoie de serviciile mai multor furnizori.**

**Îngrijire oferită de echipa de asistente medicale de practică avansată. O ultimă componentă importantă a managementului optim în ambulatoriu al insuficienței cardiace este utilizarea unei echipe de cel puțin doi medici. În fiecare program de management al bolii testat, asistentele au coordonat sau facilitat cu succes îngrijirea cu ajutorul unui medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu insuficiență cardiacă. Nicio persoană nu poate realiza tot ceea ce este necesar pentru a îngriji în mod corespunzător pacienții cu insuficiență cardiacă.104 Asistentele cu practică avansată (adică, asistenții medicali cu o diplomă de master, care sunt pregătiți fie ca asistente**

**medicale de specialitate, fie ca asistente medicale practicieni) au pregătirea pentru îngrijirea în colaborare a pacienţilor complexi.**

REZUMAT

Incidenţa şi prevalenţa crescută a insuficienţei cardiace, combinate cu costul îngrijirii acestor pacienţi, oferă oportunitatea de a aborda multe dintre problemele dificile cu care se va confrunta societatea pe măsură ce populaţia îmbătrâneşte. În prezent, eforturile cele mai intense sunt concentrate în investigaţiile

terapii farmacologice şi dispozitive. Pentru a îmbunătăţi ratele de morbiditate, ratele mortalităţii şi calitatea vieţii pentru un număr mai mare de pacienţi cu insuficienţă cardiacă, clinicienii ar trebui să utilizeze o abordare mai sistematică şi mai echilibrată a practicii în care terapiile non-farmacologice sau neinvazive, chirurgicale şi farmacologice şi interacţiunile lor sunt luate în considerare în mod egal.

REFERINŢE

Berry, C., Murdoch, DR şi McMurray, JJ (2001). Economia insuficienţei cardiace cronice. Eur J Heart Fail, 3, 283-291.

O'Connell, JB (2000). Povara economică a insuficienţei cardiace. Clin Cardiol, 23, 111-6-111-10.

Stewart, S., MacIntyre, K., Capewell, S., et al. (2003). Insuficienţa cardiacă şi îmbătrânirea populaţiei: o povară tot mai mare în secolul 21? Inima, 89, 49-53.

Lloyd-Jones, DM, Larson, MG, Leip, EP, et al. (2002). Risc pe parcursul vieţii de a dezvolta insuficienţă cardiacă congestivă: Studiul Framingham Heart. Circulation, 106, 3068-3072.

Welsh, JD, Heiser, RM, Schooler, MP şi colab. (2002). Caracteristicile şi tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă din secţia de urgenţă. J Emerg Nurs, 28, 126-131.

Opasich, C. Rapezzi, C., Lucci D., et al. (2001). Factori precipitanţi şi procese de luare a deciziilor de agravare a insuficienţei cardiace pe termen scurt în ciuda tratamentului „optim" (din Registrul IN-CHF). Am J Cardiol, 88, 382-387.

Miller, NH, Hill, M., Kottke, T., şi colab. (1997). Provocarea conformităţii pe mai multe niveluri: recomandări pentru un îndemn la acţiune. O declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii. Circulation, 95, 1085-1090.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii. Aderarea la terapiile pe termen lung: dovezi pentru acţiune (publicare online din 2003, WHO/MNC/03.01): http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf. Accesat la 31 martie 2010.

McDermott, MM, Lee, P., Mehta, S., şi colab. (1998). Modele de prescripţii de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, intervenţii educaţionale şi rezultate în rândul pacienţilor spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă. Clin Cardiol, 21, 261-268.

Ashton, CM, Kuykendall, DH, Johnson, ML şi colab. (1995). Asocierea dintre calitatea îngrijirii pacientului internat şi readmisia timpurie. Ann Intern Med, 122, 415-421.

Krumholz, HM, Baker, DW, Ashton, CM şi colab. (2000). Evaluarea calităţii îngrijirii pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulaţie, 101, E122-E140.

Kim, TC, Rodeheffer, RJ şi Kopecky, SL (2003). Implementarea rezultatelor studiilor clinice în practica clinică pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Cardiol, 91, 581-582.

Moser, DK, Doering, LV şi Chung, ML (2005). Vulnerabilităţile pacienţilor care se recuperează după o exacerbare a insuficienţei cardiace cronice. Am Heart J, 150, 984.

van der Wal, MH, Jaarsma, T. şi van Veldhuisen, DJ (2005). Nerespectarea pacientilor cu insuficienta cardiaca; cum o putem gestiona? Eur J Heart Fail, 7, 5-17.

Moser, DK şi Watkins, JF (2008). Conceptualizarea auto-îngrijirii în insuficienţa cardiacă: un model de viaţă al caracteristicilor pacientului. J Cardiovasc Nurs, 23, 205-218.

Leventhal, MJ, Riegel, B., Carlson, B., şi colab. (2005). Negocierea conformităţii în insuficienţa cardiacă: probleme şi întrebări rămase. Eur J Cardiovasc Nurs, 4, 298-307.

Haynes, RB, Ackloo, E., Sahota, N., et al. (2008). Intervenţii pentru creşterea aderenţei la medicamente. Cochrane Database Syst Rev, 2008: CD000011.

Hill, M. (2001). Amploarea problemei neconformităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În DK Moser şi B. Riegel (eds.). Îmbunătăţirea rezultatelor în insuficienţa cardiacă: o abordare interdisciplinară (pp. 165-177). Gaithersburg, MD: Aspen.

Bennett, SJ, Huster, GA, Baker, SL şi colab. (1998). Caracterizarea factorilor precipitanţi ai spitalizării pentru decompensarea insuficienţei cardiace. Am J Crit Care, 7, 168-174.

Francque-Frontiero, L., Riegel, B., Bennett, J., et al. (2002). Auto-îngrijirea persoanelor cu insuficienţă cardiacă: Experienţa face diferenţa?. Clinical Excellence for Nurs Practitioners, 6, 23-30.

Monane, M., Bohn, RL, Gurwitz, JH, şi colab. (1994). Nerespectarea terapiei insuficienţei cardiace congestive la vârstnici. Arch Intern Med, 154, 433-437.

Bohachick, P., Burke, LE, Sereika, S., et al. (2002). Aderarea la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei pentru insuficienţa cardiacă. Prog Cardiovasc Nurs, 17, 160-166.

Wu, JR, Moser, DK, Chung, ML şi colab. (2008). Măsurată obiectiv, dar nu auto-raportată, aderenţa la medicamente prezice în mod independent supravieţuirea fără evenimente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 14, 203-210.

Hershberger, RE, Ni, H., Nauman, DJ şi colab. (2001). Evaluarea prospectivă a unui program de management al insuficienţei cardiace în ambulatoriu. J Card Fail, 7, 64-74.

Neily, JB, Toto, KH, Gardner, EB, et al. (2002). Factori potenţiali care contribuie la nerespectarea restricţiei alimentare de sodiu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 143, 29-33.

Carlson, B., Riegel, B. şi Moser, DK (2001). Abilităţile de autoîngrijire ale pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Heart Lung, 30, 351-359.

Jurgens, CY (2006). Conştientizare somatică, incertitudine şi întârziere în căutarea de îngrijire în insuficienţa cardiacă acută. Res Nurs Health, 29, 74-86.

Riegel, B. şi Carlson, B. (2002). Facilitatori şi bariere în calea autoîngrijirii insuficienţei cardiace. Patient Educ Couns, 46, 287-295.

Horan, M., Barrett, F., Mulqueen, M., şi colab. (2000). Elementele de bază ale managementului insuficienţei cardiace: sunt ignorate? Eur J Heart Fail, 2, 101-105.

Bennett, SJ, Cordes, DK, Westmoreland, G., şi colab. (2000). Strategii de auto-îngrijire pentru managementul simptomelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Nurs Res, 49, 139-145.

Evangelista, LS, Dracup, K. şi Doering, LV (2000). Întârzieri în căutarea tratamentului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Heart Lung Transplant, 19, 932-938.

Ni, H., Nauman, D., Burgess, D., et al. (1999). Factorii care influenţează cunoaşterea şi aderarea la autoîngrijire în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med, 159, 1613-1619.

Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. (2000). Primirea de sfaturi pentru a renunţa la fumat în îngrijirea gestionată de Medicare - Statele Unite - 1998. JAMA, 284(14): 1779-1781.

Ekman, I., Schaufe berger, M., Kjellgren, KI, et al. (2007). Informaţiile standard despre medicamente nu sunt suficiente: concordanţă slabă a percepţiilor pacientului şi asistentei. J Adv Nurs, 60, 181-186.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). Actualizarea ghidurilor ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adulţi: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Task Force al Asociaţiei Americane de Inimă

privind ghidurile de practică (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile din 2001 pentru evaluarea şi gestionarea insuficienţei cardiace 865): dezvoltat în colaborare cu

Colegiul American al Medicilor în Piept şi Societatea Internaţională pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor: aprobat de Societatea Ritmului Inimii. Circulaţie, 112, e154-e235.

Swedberg, K., Cleland, J., Dargie, H., şi colab. (2005). Linii directoare pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace cronice: rezumat (actualizare 2005): Grupul de lucru I pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace cronice al Societăţii Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 26, 1115-1140.

Liu, P., Arnold, JM, Belenkie, I., et al. (2003). 2002/3 Canadian Cardiovascular 59 actualizarea ghidului de consens pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace. Can J Cardiol, 19, 347-356.

Societatea de insuficienţă cardiacă din America. HFSA. (2006). 2006 Ghid de practică cuprinzător pentru insuficienţa cardiacă. J Card Fail, 12, e1-e2.

Tsuyuki, RT, Fradette, M., Johnson, JA, et al. (2004). Un program multicentric de management al bolii pentru pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 10, 473-480.

Stafford, RS şi Radley, DC (2003). Subutilizarea medicamentelor cardiace cu beneficii dovedite, 1990 până în 2002. J Am Coll Cardiol, 41, 56-61.

Luthi, JC, McClellan, WM, Fitzgerald, D., şi colab. (2002). Mortalitatea asociată cu calitatea îngrijirii pacienţilor internaţi cu insuficienţă cardiacă congestivă. Int J Qual Health Care, 14, 15-24.

Havranek, EP, Masoudi, SA, Rumsfeld, JS, et al. (2003). O paradigmă mai largă pentru înţelegerea şi tratarea insuficienţei cardiace. J Card Fail, 9, 147-152.

Vaishnava, P., & Lewis, EF (2007). Evaluarea calităţii vieţii în insuficienţa cardiacă severă. Curr Heart Fail Rep, 4, 170-177.

Riegel, B., Bennett, JA, Davis, A., et al. (2002). Deficienţa cognitivă în insuficienţa cardiacă: probleme de măsurare şi etiologie. Am J Crit Care, 11, 520-528.

Shabetai, R. (2002). Depresie şi insuficienţă cardiacă. Psychosom Med, 64, 13-14.

Williams, SA, Kasl, SV, Heiat, A., et al. (2002). Depresia şi riscul de insuficienţă cardiacă la vârstnici: un studiu prospectiv bazat pe comunitate. Psychosom Med, 64, 6-12.

Moser, DK şi Worster, PL (2000). Efectul factorilor psihosociali asupra rezultatelor fiziologice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Cardiovasc Nurs, 14, 106-115.

Bennett, S. şi Sauve, M. (2003). Deficienţe cognitive la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: o revizuire a literaturii. J Cardiovasc Nurs, 18, 146-169.

Rogers, A., Addington-Hall, JM, McCoy, AS, şi colab. (2002). Un studiu calitativ al înţelegerii de către pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică a simptomelor lor şi a terapiei medicamentoase. Eur J Heart Fail, 4, 283-287.

Massie, BM şi Ansari, MN (2003). Îngrijire de specialitate în insuficienţă cardiacă: îmbunătăţeşte rezultatele? Am Heart J, 145, 209-213.

McAlister, FA, Stewart, S., Ferrua, S., et al. (2004). Strategii multidisciplinare pentru managementul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu risc ridicat de admitere: o revizuire sistematică a studiilor randomizate. J Am Coll Cardiol, 44, 810-819.

Ahmed, A. (2002). Calitatea şi rezultatele îngrijirii insuficienţei cardiace la adulţii în vârstă: rolul programelor multidisciplinare de management al bolii. J Am Geriatr Soc, 50, 1590-1593.

Holland, R., Battersby, J., Harvey, I., şi colab. (2005). Revizuirea sistematică a intervenţiilor multidisciplinare în insuficienţa cardiacă. Heart, 91, 899-906.

Phillips, CO, Wright, SM, Kern, DE, et al. (2004). Planificarea cuprinzătoare a externarii cu sprijin după externare pentru pacienţii în vârstă cu insuficienţă cardiacă congestivă: o meta-analiză. JAMA, 291, 1358-1367.

Gonseth, J., Guallar-Castillon, P., Banegas, JR, et al. (2004). Eficacitatea programelor de management al bolii în reducerea reinternării în spital la pacienţii în vârstă cu insuficienţă cardiacă: o revizuire sistematică şi meta-analiză a rapoartelor publicate. Eur Heart J, 25, 1570-1595.

Gwadry-Sridhar, FH, Flintoft, V., Lee, DS, et al. (2004). O revizuire sistematică şi o meta-analiză a studiilor care compară ratele de readmisie şi ratele de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med, 164, 2315-2320.

Clark, RA, Inglis, SC, McAlister, FA, et al. (2007). Telemonitorizare sau programe structurate de asistenţă telefonică pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: revizuire sistematică şi meta-analiză. BMJ, 334, 942.

Roccaforte, R., Demers, C., Baldassarre, F., et al. (2005). Eficacitatea programelor cuprinzătoare de management al bolii în îmbunătăţirea rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. O meta-analiză. Eur J Heart Fail, 7, 1133-1144.

Whellan, DJ, Hasselblad, V., Peterson, E., et al. (2005). Metaanaliza şi revizuirea studiilor clinice controlate randomizate pentru managementul bolii insuficienţei cardiace. Am Heart J, 149, 722-729.

Yu, DS, Thompson, DR şi Lee, DT (2006). Programe de management al bolilor pentru persoanele în vârstă cu insuficienţă cardiacă: caracteristici cruciale care îmbunătăţesc rezultatele după externare. Eur Heart J, 27, 596-612.

Cordisco, ME, Benjaminovitz, A., Hammond, K., et al. (1999). Utilizarea telemonitorizării pentru a scădea rata de spitalizare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă severă. Am J Cardiol, 84, 860-862, A868.

Weinberger, M., Oddone, EZ, & Henderson, WG (1996). Accesul sporit la îngrijirea primară reduce reinternările în spital? Grupul de studiu cooperativ al Afacerilor Veteranilor privind asistenţa primară şi readmisia la spital. N Engl J Med, 334, 1441-1447.

Serxner, S., Miyaji, M., & Jeffords, F. (1998). Studiu de management al bolii insuficienţei cardiace congestive: o intervenţie de educare a pacientului. Congest Heart Fail, 4, 23-28.

Riegel, B., Carlson, B., Kopp, Z., şi colab. (2002). Efectul unei intervenţii telefonice standardizate pentru managementul cazurilor de asistent medical asupra utilizării resurselor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Arch Intern Med, 162, 705-712.

Davis, AM, Vinci, LM, Okwuosa, TM, et al. (2007). Disparităţi în sănătatea cardiovasculară: o revizuire sistematică a intervenţiilor de îngrijire a sănătăţii. Med Care Res Rev, 64, S29-S100.

Alexander, M., Grumbach, K., Remy, L., şi colab. (1999). Spitalizările cu insuficienţă cardiacă congestivă şi supravieţuirea în California: modele în funcţie de rasă/etnie. Am Heart J, 137, 919-927.

Artinian, NT, Harden, JK, Kronenberg, MW, şi colab. (2003). Studiu pilot al unui dispozitiv web de monitorizare a conformităţii pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Heart Lung, 32, 226-233.

Benatar, D., Bondmass, M., Ghitelman, J., et al. (2003). Rezultatele insuficientei cardiace cronice. Arch Intern Med, 163, 347-352.

DeWalt, DA, Pignone, M., Malone, R., et al. (2004). Dezvoltarea şi testarea pilot a unui program de management al bolii pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu un nivel scăzut de alfabetizare. Patient Educ Couns, 55, 78-86.

Naylor, MD, Brooten, DA, Campbell, RL şi colab. (2004). Îngrijirea de tranziţie a adulţilor în vârstă spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă: un studiu randomizat, controlat. J Am Geriatr Soc, 52, 675-684.

Rich, M., Beckham, V., Wittenberg, C., şi colab. (1995). O intervenţie multidisciplinară pentru prevenirea readmisiei pacienţilor vârstnici cu insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med, 333, 1190-1195.

Sisk, JE, Hebert, PL, Horowitz, CR şi colab. (2006). Efectele managementului asistenţilor medicali asupra calităţii îngrijirii insuficienţei cardiace în comunităţile minoritare: un studiu randomizat. Ann Intern Med, 145, 273-283.

O'Connell, A., Crawford, M., & Abrams, J. (2001). Managementul bolii insuficienţei cardiace într-o populaţie săracă. Am Heart J, 141, 254-258.

Riegel, B., Carlson, B., Glaser, D., şi colab. (2006). Studiu controlat randomizat de management al cazurilor telefonice la hispanicii de origine mexicană cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 12, 211-219.

Bodenheimer, T., Lorig, K., Holman, H., şi colab. (2002). Autogestionarea pacientului a bolii cronice în îngrijirea primară. JAMA, 288, 2469-2475.

Miller, RM, George, D. şi Halbert, RJ (2005). Îmbunătăţirea managementului bolii pulmonare obstructive cronice. JHealthc Qual, 27, 42-47.

Paul, GM, Smith, SM, Whitford, DL, et al. (2007). Sprijin de la egal la egal în diabetul de tip 2: un studiu controlat randomizat în îngrijirea primară cu analize economice şi calitative paralele: studiu pilot şi protocol. BMC Fam Pract, 8, 45.

Riegel, B. şi Dickson, V. (2008). O teorie specifică situaţiei despre auto-îngrijirea insuficienţei cardiace. J Cardiovascular Nurs, 23, 190-196.

Jallinoja, P., Absetz, P., Kuronen, R., et al. (2007). Dilema responsabilităţii pacientului pentru schimbarea stilului de viaţă: percepţii în rândul medicilor de asistenţă medicală primară şi ale asistentelor. Scand J Prim Health Care, 25, 244-249.

Riegel, B., Carlson, B. şi Glaser, D. (2000). Dezvoltarea şi testarea unui instrument clinic de măsurare a autogestionării insuficienţei cardiace. Heart Lung, 29, 4-15.

Caldwell, MA, & Miaskowski, C. (2002). Intervenţii în mass-media pentru a reduce întârzierea în căutarea ajutorului la persoanele cu simptome de infarct miocardic acut: este timpul pentru o nouă abordare? Pacient Educ Couns, 46, 1-9.

Zuccala, G., Onder, G., Pedone, C., et al. (2001). Disfuncţia cognitivă ca factor determinant major al dizabilităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: rezultatele unui studiu multicentric. În numele anchetatorilor GIFA (SIGG-ONLUS). J Neurol Neurosurg Psychiatry, 70, 109-112.

Bennett, SJ şi Sauve, MJ (2003). Deficienţe cognitive în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă: o revizuire a literaturii. J Cardiovasc Nurs, 18, 219-242.

Friedman, MM şi Griffin, JA (2001). Relaţia dintre simptomele fizice şi funcţionarea fizică cu depresia la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Heart Lung, 30, 98-104.

Dracup, K., Westlake, C., Erickson, VS, et al. (2003). Controlul perceput reduce stresul emoţional la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Heart Lung Transplant, 22, 90-93.

Rockwell, JM şi Riegel, B. (2001). Predictorii de îngrijire personală la persoanele cu insuficienţă cardiacă. Heart Lung, 30, 18-25.

Baas, LS, Trupp, R. şi Abraham, WT (2001). Resurse de sprijin pentru pacientul cu insuficienţă cardiacă. În DK Moser şi B. Riegel (eds.). Îmbunătăţirea rezultatelor în insuficienţa cardiacă: o abordare interdisciplinară (pp. 201-218). Gaithersburg, MD: Aspen.

Luttik, ML, Blaauwbroek, A., Dijker, A., et al. (2007). Viaţa cu insuficienţă cardiacă: perspectivele partenerului. J Cardiovasc Nurs, 22, 131-137.

Barnes, S., Gott, M., Payne, S., şi colab. (2006). Caracteristicile şi punctele de vedere ale îngrijitorilor de familie ai persoanelor în vârstă cu insuficienţă cardiacă. Int J Palliat Nurs, 12, 380-389.

Molloy, GJ, Johnston, DW şi Witham, MD (2005). Îngrijirea familiei şi insuficienţă cardiacă congestivă. Revizuire şi analiză. Eur J Heart Fail, 7, 592-603.

Knox, D., Mischke, L. şi Williams, RE (2001). Pacientul cu insuficienţă cardiacă şi educaţia familiei. În DK Moser şi B. Riegel (eds.). Îmbunătăţirea rezultatelor în insuficienţa cardiacă: o abordare interdisciplinară (pp. 178-198). Gaithersburg, MD: Aspen.

Krumholz, HM, Chen, YT, Wang, Y., şi colab. (2000). Predictorii de readmisie în rândul supravieţuitorilor vârstnici ai internarii cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 139, 72-77.

Riegel, B., Carlson, B., Glaser, D., şi colab. (2000). Ce pacienţi cu insuficienţă cardiacă răspund cel mai bine la managementul multidisciplinar al bolii? J Card Fail, 6, 290-299.

Stewart, S. şi Horowitz, JD (2003). Programe de management de asistent medical specializat: beneficii economice în managementul insuficienţei cardiace. Pharmacoeconomics, 21, 225-240.

Kossovsky, MP, Sarasin, FP, Perneger, TV şi colab. (2000). Reinternările neplanificate ale pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă: reflectă ele calitatea îngrijirii în spital sau caracteristicile pacientului? Am J Med, 109, 386-390.

Harjai, KJ, Thompson, HW, Turgut, T., şi colab. (2001). Variabilele clinice simple sunt markeri ai tendinţei de readmisie la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă. Am J Cardiol, 87, 234-237, A239.

Smith, DM, Giobbie-Hurder, A., Weinberger, M., et al. (2000). Predicţia reinternărilor spitaliceşti non-elective: un studiu cu mai multe locaţii. Grupul de studiu cooperativ al Departamentului pentru Afacerile Veteranilor privind îngrijirea primară şi readmisiile. J Clin Epidemiol, 53, 1113-1118.

Naylor, MD, Brooten, D., Campbell, R., et al. (1999). Planificarea completă a externarii şi urmărirea la domiciliu a bătrânilor spitalizaţi: un studiu clinic randomizat. JAMA, 281, 613-620.

Jiang, W., Alexander, J., Christopher, E., şi colab. (2001). Relaţia depresiei cu riscul crescut de mortalitate şi rehospitalizare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Arch Intern Med, 161, 1849-1856.

Konstam, V., Moser, DK şi De Jong, MJ (2005). Depresie şi anxietate în insuficienţa cardiacă. J Card Fail, 11, 455-463.

De Jong, M., Moser, DK şi Chung, ML (2005). Predictori ai stării de sănătate a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Prog Cardiovasc Nurs, 20, 155-162.

Krumholz, HM, Butler, J., Miller, J., şi colab. (1998). Importanţa prognostică a suportului emoţional pentru pacienţii vârstnici internaţi cu insuficienţă cardiacă. Circulation, 97, 958-964.

Bennett, SJ, Pressler, ML, Hays, L., şi colab. (1997). Variabile psihosociale şi spitalizare la persoanele cu insuficienţă cardiacă cronică. Prog Cardiovasc Nurs, 12, 4-11.

Moser, DK şi Mann, DL (2002). Îmbunătăţirea rezultatelor în insuficienţa cardiacă: nu este neobişnuit dincolo de îngrijirea obişnuită. Circulation, 105, 2810-2812.

Stewart, S. şi Horowitz, JD (2002). Intervenţia la domiciliu în insuficienţa cardiacă congestivă: implicaţii pe termen lung asupra readmisiei şi supravieţuirii. Circulation, 105, 2861-2866.

Gwadry-Sridhar, FH, Arnold, JM, Zhang, Y., şi colab. (2005). Studiu pilot pentru a determina impactul unei intervenţii educaţionale multidisciplinare la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 150, 982.

Krumholz, HM, Amatruda, J., Smith, GL şi colab. (2002). Studiu randomizat al unei intervenţii de educaţie şi sprijin pentru a preveni readmisia pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 39, 83-89.

Grady, KL, Dracup, K., Kennedy, G., şi colab. (2000). Managementul în echipă a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă: o declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la Cardiovascular Nursing Council al Asociaţiei Americane a Inimii. Circulation, 102, 2443-2456.

Comisia pentru sănătate şi comportament. (2001). Cercetare, practică şi politici, Consiliul pentru neuroştiinţă şi sănătatea comportamentală. Sănătate şi comportament: interacţiunea influenţelor biologice, comportamentale şi societale. Washington, DC: Institutul de Medicină.

Prochaska, JO, DiClemente, CC şi Norcross, JC (1992). În căutarea modului în care oamenii se schimbă. Aplicaţii la comportamentele de dependenţă. Am Psychol, 47, 1102-1114.

Prochaska, JO şi DiClemente, CC (1992). Etape ale schimbării în modificarea comportamentelor problematice. Prog Behav Modif, 28, 183-218.

Rubak, S., Sandbaek, A., Lauritzen, T., et al. (2005). Interviul motivaţional: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Br J Gen Pract, 55, 305-312.

Miller, WR şi Rollnick, S. (2002). Interviul motivaţional: pregătirea oamenilor pentru schimbare (ed. a II-a). New York: Guilford Press.

Riegel, B., Dickson, VV, Hoke, L., et al. (2006). O abordare de consiliere motivaţională pentru îmbunătăţirea auto-îngrijirii insuficienţei cardiace: mecanisme de eficacitate. J Cardiovasc Nurs, 21, 232-241.

Leichsenring, F., Hiller, W., Weissberg, M., şi colab. (2006). Terapie cognitiv-comportamentală şi psihoterapie psihodinamică: tehnici, eficacitate şi indicaţii. Am J Psychother, 60, 233-259.

Saarmann, L., Daugherty, J., & Riegel, B. (2000). Predarea pacientului pentru a promova schimbarea comportamentală. Nurs Outlook, 48, 281-287.

Paul, S. şi Sneed, N. (2004). Strategii pentru schimbarea comportamentului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Crit Care, 13, 305-313.

Stromberg, A. (2005). Rolul crucial al educaţiei pacientului în insuficienţa cardiacă. Eur J Heart Fail, 7, 363-369.

Fulmer, TT, Feldman, PH, Kim, TS şi colab. (1999). Un studiu de intervenţie pentru a îmbunătăţi conformitatea cu medicamentele la persoanele în vârstă care locuiesc în comunitate. J Gerontol Nurs, 25, 6-14.

McKenney, JM, Munroe, WP şi Wright, JT, Jr. (1992). Impactul unui ajutor electronic pentru conformitatea cu medicamentele asupra controlului tensiunii arteriale pe termen lung. J Clin Pharmacol, 32, 277-283.

Wolfe, SC, & Schirm, V. (1992). Consiliere cu medicamente pentru vârstnici: efecte asupra cunoştinţelor şi complianţei după externarea din spital. Geriatr Nurs, 13, 134-138.

Fonarow, GC, Stevenson, LW, Walden, JA, et al. (1997). Impactul unui program cuprinzător de management al insuficienţei cardiace asupra readmiterii în spital şi asupra stării funcţionale a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol, 30, 725-732.

West, JA, Miller, NH, Parker, KM şi colab. (1997). Un sistem cuprinzător de management al insuficienţei cardiace îmbunătăţeşte rezultatele clinice şi reduce utilizarea resurselor medicale. Am J Cardiol, 79, 58-63.

Whellan, DJ (2005). Managementul bolii insuficienţei cardiace: implementare şi rezultate. Cardiol Rev, 13, 231-239.

Tsuyuki, RT, McKelvie, RS, Arnold, JM şi colab. (2001). Precipitanţi acut de exacerbări ale insuficienţei cardiace congestive. Arch Intern Med, 161, 2337-2342.

CAPITOLUL 60

**Tulburări cognitive în insuficienţa cardiacă**

Mecanisme responsabile de afectarea cognitivă: modificări structurale şi funcţionale în creier, 868

Varda Konstam şi Ilana Lehmann

Factori contributivi şi covariate, 869

Respiraţia tulburată de somn şi insuficienţa cardiacă (vezi capitolul 32), 869

Depresie şi insuficienţă cardiacă, 869

Funcţiile cognitive legate de auto-îngrijirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, 870

Regimul de medicaţie, 870 Diete cu conţinut scăzut de sodiu, 870

Monitorizarea simptomelor, 871 Managementul greutăţii şi regulat

Exerciţiul, 871

Evaluarea deficienţelor cognitive, 871

Screeningul deficienţelor cognitive

Instrumente, 871

Recomandări pentru evaluarea tulburărilor cognitive la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, 873

Programe de intervenţie pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi tulburări cognitive, 873

Direcţii viitoare, 874

Insuficienţa cardiacă afectează aproximativ 5 milioane de americani, cu aproximativ 550.000 de cazuri noi pe an. Ratele de readmisie în spitale sunt în medie de 40% până la 50% după externare, la un cost mediu de 12.400 USD per internare.1-3 Se estimează că aproximativ 55% din readmisii pot fi prevenite4, o constatare care este în mare parte atribuită dificultăţilor de a adera la regimuri de medicamente complexe, dificultăţilor de a adera la restricţii alimentare în insuficienţă cardiacă şi întârziere a insuficienţei cardiace. includ dificultăţi de respiraţie sau dispnee, oboseală extremă, edem şi tulburări cognitive, ultima dintre acestea fiind punctul central al acestui capitol.

Deficienţa cognitivă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă include (l) scăderea capacităţii de a susţine atenţia şi concentrarea; (2) capacitatea de memorie diminuată; (3) capacitatea redusă de a se angaja în sarcini care necesită funcţii executive ale creierului, inclusiv

rezolvarea de probleme şi raţionamentul abstract; şi (4) scăderea vitezei motorii, reflectată în timp de reacţie mai lent.6-8 În general, există un consens în rândul autorităţilor cu privire la domeniile deficienţei cognitive asociate cu insuficienţa cardiacă.

În ciuda relevanţei clinice şi a costurilor emoţionale, sociale şi tangibile pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi cei implicaţi în îngrijirea acestora, afectarea cognitivă a primit în mod tradiţional o atenţie relativ mică în literatura de specialitate.9-10 Simptomele dispneei, oboselii şi edemului au atras un interes şi studiu mai mare; de fapt, pacienţii cu deficienţe cognitive sunt adesea excluşi în ceea ce priveşte eligibilitatea pentru participarea la studiile legate de insuficienţa cardiacă. Prevalenţa deficienţei cognitive la pacienţii de peste 65 de ani cu insuficienţă cardiacă este aproape dublă (de 1,96 ori) faţă de populaţia generală.10

Calitatea vieţii legate de sănătate (HRQL) – un construct multidimensional în care pacientul îşi evaluează starea de sănătate în comparaţie cu ceea ce spera să fie – este compromisă semnificativ la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Există dovezi care sugerează posibilitatea unei relaţii curbilinii între afectarea cognitivă şi HRQL; acei indivizi cu cel mai mare grad de afectare cognitivă au cele mai mari scoruri HRQL, iar indivizii cu deficienţă cognitivă mai puţin severă au scoruri mai mici.13 Această constatare aparent paradoxală poate fi atribuită capacităţii compromise a indivizilor mai cu deficienţe cognitive de a-şi evalua abilităţile cognitive într-un mod realist, pe cei cu deficit cognitiv, asemănător inimii, ca fiind realist.14 eşecul care nu prezintă deficite cognitive este mai probabil să aibă scoruri HRQL mai mari; această constatare pune la îndoială fiabilitatea şi validitatea unui subset de auto-rapoarte HRQL (persoane cu insuficienţă cardiacă severă, care prezintă, de asemenea, o afectare cognitivă mai severă şi pacienţi asimptomatici fără afectare cognitivă). Cu toate acestea, această constatare nu neagă importanţa evaluării HRQL la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

PREVALENTA

Literatura de specialitate privind prevalenţa deficienţei cognitive în insuficienţa cardiacă este rară. Se caracterizează prin inconsecvenţa instrumentaţiei, precum şi lipsa profunzimii instrumentelor de evaluare utilizate.15,16 Având în vedere diversitatea abordărilor pentru studiul deficienţei cognitive, inclusiv utilizarea modelelor experimentale care sunt insuficient de puternice, nu este surprinzător faptul că ratele de prevalenţă raportate variază de la aproximativ 25% la 80%.8 O estimare mai conservatoare este de 25% până la 80%.8

Feola şi colegii19 au raportat că gradul de afectare cognitivă la majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă este uşor. Cu toate acestea, o pătrime dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă prezintă o afectare cognitivă moderată până la severă. Severitatea deficienţei cognitive este corelată cu clasificarea New York Heart Association (NYHA); cu cât afectarea este mai gravă, cu atât este mai probabil ca clasificarea NYHA să fie mai mare (clasa IV).20

În stadiile incipiente ale insuficienţei cardiace, afectarea cognitivă se manifestă ca mai nuanţată, mai intermitentă şi mai dificil de recunoscut decât în stadiile ulterioare ale insuficienţei cardiace. Severitatea afectării este corelată cu vârsta şi invers corelată cu

fracţia de ejecţie a ventriculului stâng. Deşi constatările sunt inconsecvente, gradul de afectare cognitivă nu este asociat cu tensiunea arterială sistolică sau diastolică, care poate fi rezultatul tratamentului tensiunii arteriale.8 Datorită manifestării episodice, inconsistente şi instabile a deteriorării cognitive, în special în stadiile incipiente, screening-ul cognitiv periodic poate fi cel mai eficient pentru detectarea şi intervenţia adecvată.

## UN CADRU CONCEPTUAL

Au existat puţine încercări sistematice de a viza populaţii specifice de indivizi cu insuficienţă cardiacă în ceea ce priveşte cauza şi severitatea deficienţei cognitive. Majoritatea studiilor nu sunt ghidate de un cadru conceptual; din acest motiv, înţelegerea prevenirii şi atenuării declinului cognitiv este serios limitată. Pe baza unei revizuiri a literaturii de specialitate a fiziopatologiei deficienţei cognitive la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, precum şi a constatărilor HRQL în

**FIGURA 60-1 Model conceptual al deficitelor cognitive în insuficienţa cardiacă. FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; NYHA, New York Heart Association (clasificare). (Din Bennett, SJ, Sauve, MJ, Shaw, RM (2005). Un model conceptual al deficitelor cognitive în insuficienţa cardiacă cronică. J. Nurs. Savanţi. 37, 222-228.)**

pacienţii cu insuficienţă cardiacă, Bennett şi colegii21 au oferit un cadru de lucru pentru realizarea eforturilor de cercetare viitoare. Modelul propus permite includerea şi evaluarea cauzei şi evaluarea variabilelor cheie, cum ar fi depresia şi HRQL. Modelul prezintă, de asemenea, oportunităţi de extindere a bazei de cunoştinţe pentru a lua decizii mai bune şi bazate pe dovezi.

Bennett şi colegii6 au sugerat că insuficienţa circulatorie reprezintă majoritatea dificultăţilor asociate cu afectarea cognitivă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă; această viziune este susţinută în literatură. Modelul identifică factori care contribuie suplimentar la funcţionarea cognitivă afectată: vârsta, condiţiile comorbide şi efectele lor combinate (de exemplu, hipertensiune arterială şi simptome depresive), precum şi covariate, cum ar fi medicamentele şi educaţia. Figura 60-1 elucidează relaţiile propuse între aceşti contributori şi modul în care aceştia se pot informa reciproc cu privire la tratament.

## MECANISME RESPONSABILE DE DETERMINAREA COGNITIVĂ: SCHIMBĂRI STRUCTURALE ŞI FUNCŢIONALE ÎN INTERIOR

### CREIERUL

Înţelegerea cauzei în ceea ce priveşte insuficienţa cardiacă şi declinul cognitiv este esenţială pentru identificarea pacienţilor cu cea mai mare probabilitate de a experimenta tulburări cognitive. Cauza are, de asemenea, implicaţii semnificative pentru intervenţiile menite să amelioreze sau să oprească declinul cognitiv. Cu toate acestea, multe dintre studii s-au bazat pe abordări eterogene de eşantionare cu diverse mecanisme fiziopatologice subiacente (de exemplu, candidaţi la transplant de inimă, populaţii bazate pe comunitate), ceea ce duce la dificultăţi în abordarea problemelor legate de cauză.8

Există dovezi puternice că insuficienţa circulatorie duce la perfuzie cerebrală inadecvată şi că hipoxia cerebrală este cauza principală probabilă a declinului cognitiv.7 Embolia cardiogenă a fost, de asemenea, propusă ca mecanism fiziopatologic de bază.8 Hipoxemia, posibil rezultată din apneea în somn,22, precum şi anomalii la pacienţii cu vâscozitate sanguină, precum şi alte mecanisme potenţiale dezhidratate23 au fost propuse.

Studiile pe modele animale sunt relevante pentru discutarea cauzei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Aceste studii sugerează că privarea de oxigen este implicată în autoneurotoxicitate sau moartea celulelor neuronale. Zonele creierului care sunt deosebit de susceptibile la privarea de oxigen sunt hipocampul, amigdala, lobii frontali şi cerebelul.24-25.

Deşi înţelegerea actuală a modificărilor structurale şi funcţionale la oameni este limitată, eforturile de cercetare în curs pot fi promiţătoare.7 Tehnicile de evaluare la oameni includ

utilizarea unor instrumente costisitoare de măsurare, cum ar fi imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN), tomografia cu emisie de pozitroni (PET), tomografia computerizată (CT), tomografia computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT), imagistica transcranală transcranală (SPECT), imagistica transcranală transcranală. spectroscopie în infraroşu apropiat, sânge venos jugular şi scanare cerebrală. Aceste studii, din păcate, sunt limitate de dimensiunea eşantionului, din cauza costurilor asociate şi a sarcinii respondenţilor. În plus, grupurile de comparaţie nu sunt adesea incluse, iar modificările în timp nu sunt măsurate. O excepţie notabilă este studiul realizat de Woo şi colegii.26 Nouă pacienţi cu insuficienţă cardiacă au fost comparaţi cu 27 de participanţi sănătoşi de vârstă. Rezultatele RMN au arătat că pacienţii cu insuficienţă cardiacă de clase III şi IV NYHA au avut pierderi semnificative de substanţă cenuşie în cortexul insular, cortexul frontal, girusul parahipocampal, cingulatul, cortexul cerebelos şi nucleele cerebrale profunde, în comparaţie cu indivizii sănătoşi de vârstă. Aceste regiuni ale creierului sunt cruciale pentru funcţionarea cognitivă şi reglarea cardiovasculară. Woo şi colegii au concluzionat că ischemia şi episoadele hipotensive sunt susceptibile de a provoca deficite de perfuzie care contribuie la pierderea observată a materiei cenuşii.

Într-un studiu bine conceput, Vogels şi asociaţii8 au descoperit o relaţie semnificativă între afectarea cognitivă şi atrofia lobului temporal medial. Memoria şi funcţiile executive au fost cele două domenii cel mai frecvent afectate. Constatările sunt dovezi ale unui mecanism patofiziologic mediat hemodinamic, având în vedere vulnerabilitatea lobului temporal medial la oxigenarea inadecvată care rezultă din hipoperfuzie.25,27.

Într-un mic studiu de grup de comparaţie, Alves şi colegii de muncă28, folosind SPECT, au descoperit că persoanele cu insuficienţă cardiacă au reduceri semnificative ale fluxului sanguin cerebral. Diferenţele dintre pacienţi şi grupul de comparaţie de persoane în vârstă au fost demonstrate în zone structurale, cum ar fi segmentele precuneus şi cuneus, cortexul temporoparietal lateral drept şi girusul cingulat posterior. Reducerea fluxului sanguin cerebral a fost corelată cu afectarea cognitivă, aşa cum a fost evaluată de Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. Aceste rezultate trebuie privite cu prudenţă din cauza dimensiunii reduse a eşantionului. În mod similar, Schmidt şi colegii,29, pe baza rezultatelor RMN, au găsit rate mai mari de infarcte cerebrale şi atrofie corticală, precum şi scoruri mai mici la testele neuropsihologice, la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată idiopatică, în comparaţie cu martorii sănătoşi de vârstă.

Un model consistent susţine asocierea localizării pierderii materiei cenuşii cu afectarea cognitivă. Modificările structurale şi funcţionale ale creierului sunt asociate cu reduceri ale fluxului sanguin cerebral şi cu infarcte silenţioase ale creierului. Aceste modificări sunt asociate cu dificultăţi în perceperea simptomelor legate de insuficienţa cardiacă (cortexul insular şi cortexul cingulat, zonele care primesc şi procesează inputul viscerosenzorial), în plus faţă de dificultăţi de memorie, atenţie şi concentrare.

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a izola mecanismele direct responsabile de modificările observate în funcţionare. Rămâne neclar care sunt implicaţiile pe termen scurt şi lung ale acestor constatări în ceea ce priveşte funcţionarea cognitivă. După cum a

remarcat Pressler7, din cauza cheltuielilor asociate cu măsurătorile imagistice, pe lângă povara pe care o pune asupra pacientului şi familiei, este probabil ca studiile viitoare să continue să aibă o amploare redusă şi, prin urmare, generalizarea constatărilor va fi limitată.

FACTORI CONTRIBUITORI

SI COVARIATE

În încercarea de a înţelege în mod sistematic cauzele deficienţei cognitive la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, este important să se ia în considerare factorii contributivi şi covariabilele insuficienţei cardiace. După cum sa discutat anterior, insuficienţa circulatorie a fost identificată ca fiind cheie, la fel ca şi infarctele cerebrale tăcute; ambele sunt susceptibile de a afecta atenţia, memoria de lucru, alte memorie, învăţarea, funcţionarea executivă şi viteza psihomotorie.0-21-30.

Deficienţa cognitivă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este asociată semnificativ cu vârsta, activităţile din viaţa de zi cu zi şi independenţa generală redusă, precum şi clasificarea NYHA.31 Reducerile fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) sunt, de asemenea, asociate cu afectarea cognitivă.29 O relaţie între afectarea cognitivă şi prezenţa apolipoproteinei E-e4 (apolipoproteinei E-e4) a fost stabilită în alelul individual de risc (A-e4). cu insuficienţă cardiacă.8 Studiile au arătat că interacţiunile genă-mediu dintre genotipul ApoE şi factorii de risc cardiovascular pot accelera declinul cognitiv la vârstnici.32

În ceea ce priveşte vârsta, rezultatele cercetărilor sunt limitate de studii care nu reprezintă întreaga gamă de posibilităţi. În general, persoanele în vârstă (mai mare de 70 de ani) tind să aibă o incidenţă mai mare a deficitelor cognitive decât indivizii mai tineri.30 Deficitele cognitive sunt asociate cu vârsta, care interacţionează probabil cu severitatea insuficienţei cardiace, în măsura în care apariţia deficienţelor cognitive este asociată cu severitatea clasificării NYHA. Persoanele în vârstă sunt mai predispuse decât persoanele mai tinere să aibă schimbări de lichide şi deshidratare, care sunt, de asemenea, asociate cu deficienţe cognitive.18 Cu toate acestea, studiile cu participanţi de control de vârstă potriviţi nu au evidenţiat o relaţie semnificativă între vârstă şi afectarea cognitivă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Condiţiile medicale majore coexistente contribuie la afectarea cognitivă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi pot combina descoperirile care leagă insuficienţa cardiacă cu afectarea cognitivă. De exemplu, date convingătoare au apărut din studiile la pacienţi cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Atunci când este severă, s-a descoperit că BPOC provoacă hipoxie cerebrală. În studiile în care pacienţii au diagnostice atât de insuficienţă cardiacă, cât şi de BPOC (aproximativ 12%), rezultatele indică faptul că aceştia au mai multe şanse de a fi afectaţi cognitiv, necesitând frecvent îngrijire la domiciliu.0,22.

Persoanele cu afecţiuni neurologice, cum ar fi accidentul vascular cerebral şi cele cu antecedente de abuz de alcool şi substanţe, sunt, de asemenea, susceptibile să evidenţieze o deteriorare cognitivă. În cazul accidentului vascular cerebral, persoanele în vârstă, femeile

şi cele cu FEVS mai compromisă prezintă un risc crescut de afectare cognitivă. Riscul de accident vascular cerebral creşte liniar: o creştere de 18% pentru fiecare scădere de 5% a FEVS.33

Studiile au demonstrat în mod constant o asociere între deficienţa cognitivă şi hipertensiune arterială.7,30 Cu toate acestea, cercetătorii nu au controlat prezenţa tulburărilor cardiovasculare, cum ar fi insuficienţa cardiacă. Este important că tratamentul hipertensiunii arteriale este eficient în reducerea insuficienţei cardiace cu debut nou cu 50%.7,34 Jennings33 a propus un mecanism vascular, sugerând că hipertensiunea provoacă modificări în autoreglare a fluxului sanguin cerebral, dar la presiuni mai mari decât la indivizii normotensivi. Scăderea fluxului sanguin cerebral reprezintă probabil scoruri semnificativ mai mici în memoria de lucru, potrivit Jennings.

Au fost raportate deficienţe cognitive şi la pacienţii cu diabet, cancer de sân, lupus şi fibromialgie; aceste constatări oferă o perspectivă mai largă cu privire la legătura dintre deficienţa cognitivă şi condiţiile medicale coexistente. Din cauza combinaţiei probabile, cercetătorii din studiile viitoare ale pacienţilor cu insuficienţă cardiacă trebuie să controleze sau să excludă afecţiunile medicale comorbide pentru a înţelege mai bine contribuţiile unice ale insuficienţei cardiace la afectarea cognitivă.

Respiraţia cu tulburări de somn şi insuficienţa cardiacă (vezi capitolul 32)

Somnolenţa în timpul zilei interferează cu luarea deciziilor, în special în ceea ce priveşte îngrijirea de sine. Întreruperile de somn şi privarea de somn sunt relativ frecvente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi sunt asociate cu creşterea în vârstă, boli comorbide, exces de greutate corporală, lipsă de exerciţii fizice, consum excesiv de alcool şi insomnie cronică.30 Killgore şi asociaţii37 au demonstrat că atenţia şi concentrarea, memoria de lucru şi funcţionarea executivă sunt compromise atunci când indivizii sunt lipsiţi de somn. Această constatare are implicaţii importante pentru luarea deciziilor şi auto-îngrijirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Rezultatele sugerează importanţa screening-ului pentru tulburările de respiraţie în somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, în special la pacienţii care prezintă tulburări cognitive. Efectul tratamentului pentru tulburările respiratorii şi depresia în timpul somnului şi influenţa acestuia asupra autoîngrijirii trebuie înţelese în continuare, deoarece are implicaţii semnificative pentru autoîngrijire. Următoarea secţiune se concentrează în mod specific pe condiţia comorbidă a depresiei şi relaţia acesteia cu afectarea cognitivă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Depresie şi insuficienţă cardiacă

Una dintre cele mai comune dintre toate afecţiunile mentale este depresia, care include atât simptome subiective, cum ar fi senzaţia de speranţă şi lipsă de valoare, cât şi simptome obiective, cum ar fi scăderea apetitului şi dificultăţi de atenţie. Depresia clinică afectează funcţionarea zilnică. Pacienţii care raportează o scădere a interesului şi a dispoziţiei depresive timp de cel puţin 2 săptămâni îndeplinesc criteriile pentru diagnosticul de depresie clinică.13

Sullivan şi colegii38 au estimat că depresia şi afectarea psihologică pot fi responsabile pentru aproape 25% din cele 20 de miliarde de dolari asociate cu tratarea insuficienţei cardiace.

Determinarea incidenţei depresiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este dificilă din cauza variaţiilor de metode. Ratele nu sunt consistente între pacienţii din casele de bătrâni şi cei care trăiesc independent. În plus, anchetatorii au folosit diverse metode de diagnostic şi instrumente pentru a măsura severitatea depresiei.13

Studiile au arătat că severitatea depresiei este în mod semnificativ legată de creşterea mortalităţii în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. În comparaţie cu pacienţii cu insuficienţă cardiacă care nu erau depresivi, cei clasificaţi ca depresivi sever au avut rate de mortalitate de patru ori mai mari pe o perioadă de 2 ani.

**870 perioada de urmărire poststudiu. Desi majoritatea studiilor au demonstrat o asociere semnificativa intre depresia I si insuficienta cardiaca, incidenta depresiei la pacientii cu insuficienta cardiaca variaza considerabil; ratele raportate variază de la 14% la 36%.39-40 Studiile arată că chiar şi după ce depresia a fost tratată cu succes şi simptomele s-au ameliorat, nu este neobişnuit ca CH 60 să reapară depresia. Studiul realizat de Segal şi asociaţii41, deşi nu este specific pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, a arătat că mai mult de 80% dintre pacienţii trataţi pentru depresie prezentau risc de episoade multiple de depresie.**

Natura relaţiei dintre depresie şi insuficienţă cardiacă a fost ascunsă de părtinirea selecţiei în studiile de cercetare. Se pare că pacienţii cu insuficienţă cardiacă care participă la aceste studii sunt mai sănătoşi, cu mai puţine plângeri fizice, decât pacienţii cu insuficienţă cardiacă care refuză să participe. În plus, unele simptome, cum ar fi oboseala şi insomnia, pot fi asociate cu insuficienţa cardiacă şi, prin urmare, nu sunt raportate ca simptome depresive. Astfel, numărul de pacienţi cu insuficienţă cardiacă care sunt deprimaţi poate fi subestimat în aceste studii.

Mecanismul prin care depresia contribuie la rezultate mai slabe pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă este neclar. Dezbaterea despre dacă depresia este un factor de risc pentru insuficienţa cardiacă, dacă insuficienţa cardiacă poate stimula depresia sau dacă cele două interacţionează într-un fel continuă în literatura de specialitate. Există un acord că, din cauza componentelor comportamentale şi fiziologice ale depresiei, pacienţii cu insuficienţă cardiacă care sunt deprimaţi prezintă un risc mai mare de mortalitate şi morbiditate. Depresia este asociată cu respectarea mai slabă a regimurilor medicale, ceea ce are consecinţe semnificative pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. S-a demonstrat că pacienţii care suferă atât de insuficienţă cardiacă, cât şi de depresie au un tonus simpatic ridicat, hipercortizolism, agregabilitate plachetară crescută şi niveluri crescute de markeri inflamatori.13

Deoarece evaluarea depresiei este crucială în tratament, evaluarea precisă este cheia. Foreman şi colegii42 au oferit o comparaţie utilă a caracteristicilor clinice ale delirului,

demenţei şi depresiei. Ei au identificat diferenţe importante în caracteristicile clinice, cum ar fi debutul, cursul, ciclul somn-veghe şi memoria. De exemplu, la pacienţii depresivi, afectul este deprimat şi starea de spirit este disforică cu teme de lipsă de speranţă, neputinţă sau autodepreciere, în timp ce la pacienţii cu demenţă, afectul tinde să fie inadecvat şi labil, cu gânduri sărace, dificultăţi de a găsi cuvinte şi posibile afazie şi agnozie. De asemenea, este important să se evalueze şi să diferenţieze simptomele depresive somatice ale insuficienţei cardiace şi simptomele asociate cu depresia. Instrumentele de evaluare, cum ar fi Scala de depresie Beck, permit evaluarea şi analiza sistematică a rezultatelor care includ atât simptome depresive somatice de oboseală şi insomnie, simptome asociate cu insuficienţa cardiacă, cât şi simptome asociate cu depresia.

Depresia este asociată cu rate crescute de mortalitate în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi pare să fie liniar legată de severitatea depresiei. Condiţiile psihiatrice comorbide, cum ar fi tulburările de anxietate, sunt puternic asociate cu depresia. Literatura de specialitate se concentrează pe tratamentul medical al depresiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, care este descris ca sigur şi eficient pentru depresie la pacienţii cu boli cardiovasculare.43 Trebuie luate în considerare şi terapii adjuvante alternative sau complementare, cum ar fi terapia cognitiv-comportamentală.13

## FUNCŢIILE COGNITIVE LEGATE DE AUTOINGRIJIREA LA PACIENŢII CU INSUFICIENTĂ CARDIACA

Potrivit lui Dickson şi asociaţii,2 „Funcţia cognitivă se referă la abilităţile de procesare a informaţiilor de atenţie, învăţare şi memorie, funcţionarea executivă (de exemplu, flexibilitatea cognitivă şi raţionamentul abstract), abilităţile vizual-spaţiale şi de construcţie vizuală, abilităţile psihomotorii, abilităţile perceptive şi limbajul – funcţii critice pentru îngrijirea de sine" (p. 426). Pentru persoana cu insuficienţă cardiacă, auto-îngrijirea include monitorizarea simptomelor, luarea medicamentelor prescrise, respectarea restricţiilor alimentare, exerciţiile fizice, ţinerea de întâlniri şi menţinerea activităţilor instrumentale ale vieţii de zi cu zi. În secţiunea următoare, sunt descrise sarcinile de auto-îngrijire şi sunt discutate funcţiile cognitive asociate cu performanţa acestora. Sunt identificate teste legate de fiecare funcţie cognitivă şi este descrisă tehnologia de asistenţă care poate compensa afectarea uşoară.

### Regimul de medicaţie

Potrivit lui Insel şi colegii,44 aderarea la regimurile de medicamente poate fi mai mult o funcţie a capacităţii decât a atitudinii. Planificarea de a lua medicamente necesită abilităţile de a crea un plan (care implică funcţionarea executivă şi raţionament abstract), de a implementa planul (care implică atenţie şi memorie pe termen scurt), de a-ţi aminti să ia medicamentele la momentele corecte (care implică memoria pe termen lung şi abilităţi atât vizual-spaţiale, cât şi vizuale-constructive în percepţia unui ceas prescris, care implică administrarea de medicamente în faţa oricărei persoane), funcţionarea şi memoria pe termen lung) şi amintirea dacă medicamentul a fost luat aşa cum s-a dorit (ceea ce implică memoria de lucru).

Deteriorarea memoriei şi a concentrării este frecvent raportată de pacienţii cu insuficienţă cardiacă.21 Potrivit lui Miller şi asociaţii45, memoria de lucru este tipul de memorie care este necesar pentru planificarea şi efectuarea comportamentului. Experienţa obişnuită de a păşi într-o cameră doar pentru a uita motivul pentru care intră în acea cameră este frustrantă, dacă nu jenantă. Pentru un pacient cu insuficienţă cardiacă, o întrerupere în timpul tratamentului poate determina pacientul să uite dacă medicamentul a fost efectiv luat. Acest lucru, la rândul său, ar putea duce fie la omiterea unei doze, fie la administrarea medicamentului de două ori. Dacă un pacient este întrerupt în timp ce ia medicamente, memoria de lucru îi permite să revină la sarcină după ce s-a ocupat de întrerupere.

Memoria de lucru nu este considerată complet diferită de memoria pe termen scurt; este considerat a fi o combinaţie de memorie pe termen scurt şi alte funcţii precum atenţia şi procesarea informaţiilor.46 Deoarece memoria de lucru este strâns legată de inteligenţă, măsurile memoriei de lucru pot fi părtinitoare în ceea ce priveşte educaţia şi clasa socială. Memoria de lucru poate fi evaluată prin porţiunea Digit Span a Wechsler Adult Intelligence Scale, în care pacientului i se cere să repete secvenţele numerice înainte şi apoi înapoi.26 Opţiunile de tehnologie de asistenţă pentru a ajuta pacienţii cu insuficienţă cardiacă să-şi ia medicamentele aşa cum sunt prescrise s-au extins. De exemplu, un ceas de memento de medicamente poate fi programat cu până la 12 mementouri de medicamente, inclusiv mesaje text cu numele şi puterea medicamentului sau alte solicitări. Opţiunile de alarmă includ alarmă sonoră, alarmă text, vibraţie şi o combinaţie a acestora. Majoritatea modelelor de telefoane mobile au, de asemenea, instrumente de memento care ar putea fi folosite pentru a reaminti pacientului regimul de medicamente.

Pentru pacienţii care au probleme în identificarea medicamentelor, dozatoarele automate de pastile sunt utile deoarece au alarme şi distribuie un set de pastile într-un puţ de medicamente. Cea mai avansată opţiune este un dozator de pastile monitorizat, care nu numai că poate elibera o lună de medicamente la diferite intervale (de până la şase ori pe zi), dar poate fi şi programat să cheme un îngrijitor dacă medicamentele nu sunt luate la timp. Administrarea individuală a medicamentelor poate fi programată cu memento-uri text sau vocale.

Diete cu conţinut scăzut de sodiu

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt sfătuiţi în mod obişnuit să facă modificări în alimentaţia lor, în special în ceea ce priveşte conţinutul de sodiu al alimentelor. Deficienţe în funcţionarea executivă

ar putea fi un motiv pentru care majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă nu respectă îndeaproape ghidurile alimentare.2

Planificarea, gândirea abstractă şi judecata sunt toate componente ale funcţiilor executive ale creierului.20-47 Potrivit lui Cullen şi colegii, deficienţa cognitivă legată de afecţiunile vasculare se caracterizează, de asemenea, prin afectarea fluenţei verbale.48 Deteriorările

fluenţei verbale, inclusiv abilităţile de citire de bază, pot împiedica procesul de selecţie al pacientului, precum şi capacitatea de a-şi urma instrucţiunile de pregătire.

Măsurile obişnuite ale acestor funcţionări executive includ teste de realizare a traseului, similare unei sarcini de conectare a punctelor, în care pacienţilor li se cere să conecteze numerele în secvenţă (fie 1—2—3 ... fie o formă mai complexă, cum ar fi 1—A—2—B—3—C ...). Testele de fluenţă verbală includ denumirea obiectelor, cum ar fi animalele, sau solicitarea unei persoane să spună cât mai multe cuvinte care încep cu o anumită literă într-un minut.

Cititoarele de text care citesc cu voce tare o pagină întreagă de text, precum şi pixurile de citire care citesc textul cuvant cu cuvânt, sunt disponibile pacienţilor cu insuficienţă cardiacă pentru a ajuta la fluenţa citirii. Datorită portabilităţii lor, pixurile de citit sunt ideale pentru a le duce la magazin şi pentru a identifica conţinutul de sodiu din alimente prin scanarea etichetei. Multe dintre adaptările utilizate pentru indivizii cu vedere slabă pot ajuta pacienţii cu insuficienţă cardiacă să adere la o dietă săracă în sodiu; aceste adaptări includ liste de cumpărături bazate pe imagini şi cărţi de bucate cu coduri de culori, care reduc nevoia de citire şi fluenţă verbală.

Monitorizarea simptomelor

Potrivit lui Dickson şi asociaţii,2 monitorizarea simptomelor implică abilităţi cognitive complexe. De exemplu, pacienţii cu insuficienţă cardiacă trebuie să-şi amintească să verifice zilnic simptomele specifice, cum ar fi umflarea gleznelor. Învăţarea implică atât atenţie, cât şi memorie pe termen lung; pacienţii trebuie să înveţe că umflarea gleznelor poate indica faptul că se confruntă cu retenţie de lichide. În plus, trebuie să asocieze retenţia de lichide cu o acţiune imediată, cum ar fi anunţarea furnizorului de asistenţă medicală adecvat sau administrarea unui diuretic suplimentar. Dacă memoria, judecata şi planificarea sunt afectate, retenţia de lichide poate rămâne netratată.2 Deşi multe instrumente de screening cognitiv au o componentă de reamintire întârziată, doar ecranele cognitive bazate pe informatori abordează afectarea memoriei pe termen lung sau a abilităţilor de învăţare. Învăţarea de noi rutine poate fi dificilă pentru mulţi adulţi în vârstă; asistenţii de date personale (PDA) pot oferi indicii verbale şi memento-uri. Pentru persoanele cu deficienţe cognitive, furnizorii de tehnologie de asistenţă au dezvoltat programe specifice care pot fi adaptate pentru utilizare legate de insuficienţa cardiacă; ei pot păstra o evidenţă pentru furnizorul de servicii medicale cu privire la cât de bine aderă persoana la planul său de tratament. O astfel de opţiune de programare ar fi ca individul să înregistreze procentul de apă în PDA-ul său. Dacă procentul atinge un nivel ţintă, PDA-ul va indica pacientul cu insuficienţă cardiacă să ia măsurile adecvate, cum ar fi apelarea furnizorului de asistenţă medicală sau ajustarea medicamentelor conform prescripţiei.

Cântarul electronic poate ajuta pacienţii care au insuficienţă cardiacă cu retenţie de apă (în trepte de 0,1%) şi cei cu creştere în greutate. Cântarele simple ale analizorului corporal afişează citirile în numere digitale mari. Opţiunile mai avansate permit urmărirea a până la

10 citiri, programarea alertelor către ţinte şi chiar imprimări ale citirilor care ar putea fi revizuite de către un îngrijitor sau un furnizor de servicii medicale.

Gestionarea greutăţii şi exerciţii fizice regulate

Atenţia poate fi considerată o abilitate cognitivă de bază în măsura în care este necesară pentru îndeplinirea altor funcţii cognitive, cum ar fi calculele şi planificarea. S-a constatat că abilităţile de atenţie sunt compromise la un subgrup semnificativ de pacienţi cu insuficienţă cardiacă.49 Una dintre provocările în detectarea deficienţei atenţiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este aceea că abilitatea poate fluctua în funcţie de sarcină sau de momentul zilei.42,47 Pacienţii cu deficit de atenţie pot fi uşor distraşi.47 Fluctuaţiile atenţiei şi scăderea generală a memoriei şi a funcţiilor executive pot fi atenuate prin exerciţiul complet750. (numărând înapoi de la 100 pe 7s), este un test folosit în mod obişnuit pentru a evalua deficienţe ale atenţiei.

Dezvoltarea de noi activităţi pentru pierderea în greutate şi creşterea fitnessului general sunt obiective generale pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Bicicletele motorizate permit individului să-şi mişte picioarele într-un exerciţiu pasiv în care motorul poate reduce treptat asistenţa la mişcare. Ideale pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au fost anterior inactivi, versiunile în miniatură ale acestor aparate sunt suficient de mici pentru a încăpea sub un birou.

Monitoare de puls sunt, de asemenea, benefice. Proiectate iniţial pentru sportivii care au căutat o alternativă la monitoarele pentru piept sau centură, aceste monitoare confortabile în formă de semi-mănuşi presupun utilizarea bazei degetului pentru detectare, ceea ce facilitează utilizarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă în timpul exerciţiilor fizice. Deoarece nu este folosit niciun transmiţător cu aceste monitoare de puls, nu există probleme de interferenţă.

Interpretarea constatărilor paradoxale privind greutatea şi pacienţii cu insuficienţă cardiacă este o provocare pentru furnizor; astfel, atunci când este cazul, pacienţii cu insuficienţă cardiacă se pot alătura comunităţii de pierdere în greutate în creştere de pe Internet. Site-urile web care oferă reţete, sfaturi şi consiliere sunt disponibile uşor şi ieftin. Pentru urmărirea consumului de calorii, dispozitivele de asistenţă precum „Countdown to Slim" oferă un monitor digital pentru urmărirea dietei, inclusiv obiectivele pentru calorii, sodiu şi alte ţinte.

Deficienţele cognitive semnificative pot limita capacitatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă de a-şi menţine independenţa; cu toate acestea, dacă este detectată o afectare uşoară, opţiunile de tehnologie de asistenţă pot permite continuarea independenţei fără a compromite sănătatea pacientului. Profesioniştii, cum ar fi terapeuţii ocupaţionali şi consilierii de reabilitare, pot fi capabili să identifice soluţii creative prin care pacienţii cu insuficienţă cardiacă pot acomoda deficienţe cognitive uşoare.

EVALUAREA DETERMINĂRII COGNITIVĂ

Deficienţa cognitivă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă are implicaţii pentru tratament. Unele declin ale funcţiilor cognitive pot fi legate de vârstă. Se estimează că 17% din populaţia în vârstă (în vârstă de 05 ani şi mai mult) se luptă cu deficienţe cognitive uşoare până la moderate.51 Detectarea şi evaluarea funcţionării cognitive sunt semnificative atât pentru HRQL, cât şi pentru managementul medical al persoanelor cu insuficienţă cardiacă.

Instrumente de screening pentru tulburări cognitive

Dezvoltarea instrumentelor de screening pentru deficienţa cognitivă este concepută pentru a detecta abaterile de la funcţionarea cognitivă normală, mai degrabă decât pentru a identifica deficienţe în anumite funcţii cognitive.0-48 Până în prezent, nu au fost dezvoltate instrumente de screening cognitiv special pentru utilizarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Această secţiune a capitolului acoperă teste de screening scurte, bateriile de deficienţe cognitive şi scalele de raport ale informatorilor. Tabelul 00-1 oferă o prezentare generală a măsurilor de screening şi a domeniilor cognitive evaluate.

Persoanele cu deficienţe cognitive uşoare raportează rareori simptome şi se pot angaja în negare, chiar şi atunci când deficienţele sunt evidente pentru membrii familiei şi pentru furnizorii de servicii de sănătate.

despre deficienţa cognitivă s-a dovedit a fi inadecvată.53 În timp ce afectarea severă poate fi detectată în timpul programărilor de îngrijire de rutină, cercetările au arătat că personalul medical este slab în a prezice afectarea moderată până la uşoară. Datorită relaţiei dintre cogniţie şi mortalitate, este important ca o evaluare exactă a screening-ului să fie făcută de personalul medical corespunzător.21

Atunci când clinicienii selectează un test de screening, ei ar trebui să ia în considerare tipurile de deficienţe cognitive care sunt detectate de măsură, precum şi sensibilitatea instrumentului de screening în detectarea deficienţelor mai puţin severe. De asemenea, ar trebui luate în considerare considerentele culturale şi educaţionale.

Mini examen de stare mentală

Instrumentul de screening cel mai frecvent utilizat atât în practică, cât şi în cercetare este Mini-Mental State Examination (MMSE).18-47-48 Acest instrument a fost folosit din anii 1980 şi tradus în mai multe limbi.54 MMSE a fost dezvoltat iniţial pentru a detecta tulburările cognitive, mai degrabă decât tulburările cognitive. Criticile aduse acestui instrument includ (1) atât efectele de „tavan”, cât şi efectele de „pardoseală”47; (2) lipsa de justificare pentru scorurile limită54; (3) sensibilitate scăzută la funcţia executivă44; şi (4) educaţie şi părtiniri socioeconomice.55-56 MMSE este uşor de administrat şi interpretat, iar administrarea testului este estimată a dura între 5 şi 10 minute.54

Test mental prescurtat

Potrivit lui Woodford şi George, testul mental abreviat (AMT) a fost derivat din MMSE; cele 10 elemente cele mai discriminatorii au fost păstrate în instrument.47 AMT evaluează afectarea memoriei pe termen lung şi scurt, a atenţiei şi a orientării. Nu este considerat suficient de sensibil pentru a detecta formele mai uşoare de afectare cognitivă, dar este sensibil în detectarea delirului şi a demenţei la pacienţii vârstnici.47

Evaluarea Cognitivă la Montreal

Evaluarea cognitivă de la Montreal (MoCA) dezvoltată mai recent este prezentată ca un instrument de screening scurt (10 minute de administrat) pentru detectarea deficienţelor cognitive uşoare în opt domenii cognitive: „atenţie şi concentrare, funcţii executive, memorie, limbaj, abilităţi vizuoconstrucţionale, gândire conceptuală, calcule şi orientare."57 limbi străine şi studiile au stabilit valabilitatea sa în mai multe ţări, inclusiv China, Coreea şi Republica Cehă.

Testul de desenare a ceasului şi Mini-Cog

Testul de desenare a ceasului (CDT) este un instrument de screening nonverbal în care pacientului i se cere să deseneze un ceas. Plasarea numerelor în jurul cercului necesită abilităţi de secvenţiere vizuală-spaţială, numerică şi de planificare.47 Apoi pacientului i se cere să deseneze acţionările pe ceas pentru a indica „ora 11 după zece minute". Testul evaluează, de asemenea, atenţia pe termen lung, memoria, procesarea auditivă, programarea motrică şi toleranţa la frustrare.18,58 Există mai multe abordări pentru a nota CDT.58 Avantajele acestui test includ absenţa prejudecăţilor lingvistice şi culturale. Riegel şi colegii18 au concluzionat că CDT a fost mai bun decât MMSE la detectarea deteriorării cognitive la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Acest lucru se poate datora instabilităţii şi naturii subtile a deficienţei cognitive la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, spre deosebire de pacienţii cu demenţă.

Mini-Cog, în care la CDT se adaugă un test de reamintire de trei cuvinte, are avantajul de a evalua şi memoria. A fost dezvoltat pentru a îmbunătăţi CDT-ul relativ lipsit de cultură prin evaluarea reamintirii (memoria) a pacientului şi, prin urmare, acoperind domeniile MMSE.55 Dacă pacientul nu este capabil să-şi amintească toate cele trei cuvinte din Mini-Cog, se consideră că el sau ea are o deficienţă cognitivă.

Instrument de screening al abilităţilor cognitive

Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) este o mini-baterie care a fost validată în studii interetnice.55 Conţine întrebări atât din MMSE, cât şi din Mini-Mental Status Examination (3MS).47 Creşterea marginală a sensibilităţii nu este considerată suficientă deoarece este nevoie de timp suplimentar (20 de minute) pentru administrarea testului.

Examenul cognitiv Cambridge

Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX) este o baterie care include anamneza atât de la pacient, cât şi de la un informator, o examinare structurată şi

o evaluare a stării mentale (cunoscută sub numele de CAMCOG). CAMCOG testează orientarea, limbajul, atenţia, memoria, praxis, calculul, gândirea abstractă şi percepţia.49 Criteriile de diagnostic din Manualul de diagnostic şi statistică al tulburărilor mintale, ediţia a patra (DSM-IV)59 şi Clasificarea statistică internaţională a bolilor şi problemelor de sănătate conexe (ICD-9)00 sunt incluse în manualul de evaluare CAMDEX; acest lucru permite clinicianului nu numai să detecteze zonele de afectare cognitivă, ci şi să diagnosticheze condiţii specifice asociate cu deficienţele detectate.

Evaluarea cognitivă de către medicul generalist

Dezvoltată în Australia, măsura GPCOG combină întrebări atât pentru pacient, cât şi pentru informator, pentru a detecta tulburările cognitive în rândul pacienţilor vârstnici.58-01 Cele 15 întrebări acoperă o varietate de sarcini utilizate în alte instrumente de screening, cum ar fi desenarea ceasului şi amintirea memoriei. În plus, întrebările pentru informatori acoperă elemente precum obiectele deplasate greşite şi capacitatea de a gestiona banii şi medicamentele. Administrarea testului durează aproximativ 4 până la 5 minute. În comparaţiile dintre GPCOG şi MMSE, cei doi au fost consideraţi la fel de sensibili pentru screening-ul pentru demenţă, dar GPCOG a luat mai puţin de jumătate din timp. este mai sensibil în detectarea deficienţelor uşoare.

Recomandări pentru evaluarea deficienţelor cognitive la pacienţii cu insuficienţă cardiacă

Dezvoltarea tulburărilor cognitive la pacienţii cu insuficienţă cardiacă poate să nu fie uşor evidentă. Instrumentele de evaluare şi screening, cum ar fi cele descrise în secţiunea anterioară, pot detecta prezenţa acelei deficienţe. În revizuirea instrumentelor de screening disponibile, clinicienii trebuie să ţină cont de caracteristicile deteriorării cognitive care sunt relevante pentru managementul medical al acestor pacienţi. Deşi demenţa comorbidă poate exista, acestea depăşesc domeniul de aplicare al acestui capitol.

Administrarea şi interpretarea bateriilor de evaluare psihoneurologică necesită timp şi forţă de muncă, iar pregătirea de specialitate este necesară. Prin urmare, măsurile globale sunt utilizate frecvent, dar nu generează informaţiile necesare pentru a identifica amploarea şi tipurile de deficienţe cognitive, inclusiv detectarea unor deficite mai subtile, dar semnificative la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Datele generate de aceste măsuri globale nu pot fi legate de cauza unui grup larg reprezentativ de pacienţi cu insuficienţă cardiacă. De asemenea, rămâne neclar dacă asocierea insuficienţei cardiace şi a deficienţei cognitive este legată de debitul cardiac scăzut sau este o funcţie a mai multor afecţiuni coexistente.10-02-03

Ceea ce este clar este necesitatea screening-ului pentru prezenţa deficienţei cognitive, astfel încât aceasta să poată fi abordată în mod proactiv în managementul medical al pacientului cu insuficienţă cardiacă. Deşi MMSE a fost instrumentul cel mai frecvent utilizat în

cercetare, MoCA pare a fi un ecran rapid eficient care nu are prejudecăţile şi limitările de scor ale MMSE.

## PROGRAME DE INTERVENŢIE PENTRU PACIENŢI CU INSUFICIENTĂ CARDIACĂ ŞI INFRACŢIUNE COGNITIVĂ

Nevoile unei minorităţi semnificative, dar tăcute - pacienţii cu insuficienţă cardiacă care sunt afectaţi cognitiv - sunt insuficient abordate în literatura de specialitate privind intervenţia în insuficienţa cardiacă; o astfel de neglijare este nedumerită, având în vedere datele de prevalenţă. În multe programe de management specifice insuficienţei cardiace, se presupune că funcţionarea cognitivă este intactă la participanţii săi. Pacienţii cu afectare cognitivă uşoară până la moderată nu par să obţină beneficiile supravieţuirii prelungite fără evenimente sau supravieţuirii globale în astfel de programe, în comparaţie cu pacienţii intacţi din punct de vedere cognitiv. Această constatare sugerează că abordările existente ale managementului specific insuficienţei cardiace trebuie reevaluate şi modificate.33 McLennan şi asociaţii28 au concluzionat că o explicaţie probabilă pentru relaţia dintre afectarea cognitivă şi rezultatul clinic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este interacţiunea „ciclică" a „factorilor fiziologici, cognitivi şi comportamentali" (p. 499). Cu toate acestea, trebuie luată în considerare o explicaţie alternativă: că afectarea cognitivă este un marker al progresiei bolii sau al bolii cerebrovasculare concomitente.

În funcţie de gradul de afectare cognitivă, pacienţii pot profita de pe urma dezvoltării unui plan de acţiune, conceput în parteneriat cu personalul medical, care este adaptat individual nivelului lor funcţional. Planul ar trebui să reflecte punctele forte şi resursele existente ale pacientului, precum şi pe cele ale reţelei sale de sprijin. După cum sa menţionat în secţiunea anterioară, ori de câte ori este posibil, pot fi introduse mecanisme compensatorii şi programe suplimentare, cum ar fi instruirea bazată pe Internet şi dialogul interaţional (de exemplu, grupurile de sprijin) pentru a aborda obstacolele specifice şi a consolida abilităţile necesare.

Membrii familiei şi reţelele suplimentare de sprijin pot fi, de asemenea, valorificate judicios ca resurse. Participarea membrilor familiei pare a fi cheia în programele eficiente de management al insuficienţei cardiace; cu toate acestea, se ştie puţin despre cum să-i implice cel mai bine pe membrii familiei în moduri care să nu diminueze autonomia şi autoeficacitatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, cu şi fără tulburări cognitive. Implicarea familiei în funcţie de necesităţi, precum şi sprijinul unei reţele sociale, este un factor cheie în diferenţierea persoanelor cu insuficienţă cardiacă considerate „experţi" în auto-îngrijirea insuficienţei cardiace de cei care nu sunt.03 Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a explora acest domeniu potenţial bogat de investigaţie.

Gama de opţiuni disponibile pacienţilor şi reţelelor lor de sprijin creşte semnificativ odată cu instruirea îmbunătăţită prin Internet.04,05 Este un instrument promiţător care poate servi ca un supliment important la programele de management de auto-îngrijire pentru persoanele cu deficienţe cognitive. Deşi vârstnicii au mai puţine şanse să acceseze internetul, numărul celor care o fac este în creştere semnificativă.4 Stromberg şi colegii00

au observat că pacienţii vârstnici cu niveluri de educaţie mai scăzute, cu ajutorul instrucţiunilor bazate pe internet, sunt capabili să asimileze informaţiile necesare în condiţii fără presiune. Rosamond şi Paul4 au remarcat că „cărţile, buletinele informative, videoclipurile, CD-urile [discurile compacte], paginile web şi programele bazate pe computer sporesc procesul de învăţare şi oferă oportunităţi suplimentare pentru educaţie la convenţia pacienţilor" (p. e70). Instruirea îmbunătăţită prin Internet (de exemplu, Instrumentul de management al pacientului, la http://www.am ericanheart.org/presenter.jhtml?identifier=051) facilitează repetarea şi consolidarea abilităţilor legate de insuficienţa cardiacă. Apelurile telefonice ulterioare, buletinele informative, buletinele educaţionale şi grupurile de sprijin pot servi, de asemenea, drept resurse suplimentare.4 Exerciţiile de joc de rol pot ajuta şi pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Exerciţiul este o resursă suplimentară care nu a fost valorificată şi investigată în mod adecvat (vezi şi Capitolul 57). Tanne şi colegii07 au implementat un program de exerciţii cu 18 pacienţi cu insuficienţă cardiacă stabilă (clasa III NYHA) şi au comparat rezultatele cu cele ale unui grup de 5 pacienţi care nu au primit niciun program de exerciţii. Pacienţii s-au întâlnit de două ori pe săptămână timp de 18 săptămâni într-un program standard de reabilitare cardiacă care a inclus o încălzire de 15 minute, un program de 35 de minute pe banda de alergare şi un regim de urcare a scărilor şi de mers cu bicicleta. Rezultatele au indicat îmbunătăţiri în unele domenii cognitive

**874 dar nu în altele; măsurile de atenţie generală şi viteza psihomotorie (Trail Making Test şi Stroop Test părţile A şi IC) au arătat îmbunătăţiri. Deşi câştigurile raportate au fost semnificative din punct de vedere statistic, nu este clar dacă au fost semnificative clinic. Îmbunătăţirile atenţiei generale şi ale vitezei psihomotorii nu au fost asociate cu îmbunătăţirea rezervei de dilatator vaso-CH 60. Mecanismele prin care au avut loc aceste îmbunătăţiri nu sunt cunoscute, iar îmbunătăţirile pot fi atribuite exclusiv vigilenţei crescute. Din cauza numărului de teste efectuate şi a numărului mic de subiecţi care au participat la intervenţie, rezultatele sunt vulnerabile la erorile de tip I şi II. În plus, programul de tratament de 18 săptămâni poate avea o durată prea scurtă pentru a avea un impact semnificativ.**

Yoga este o altă posibilă resursă pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Pullen şi colegii68 au descoperit că un regim de yoga de 8 săptămâni pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă a îmbunătăţit toleranţa la efort, a îmbunătăţit consumul maxim estimat de oxigen ventilator (Vo2) şi a redus nivelurile de markeri inflamatori. Mecanismele prin care a avut loc îmbunătăţirea nu sunt clare. Deşi aceste rezultate sunt promiţătoare, este necesară prudenţă, având în vedere numărul mic de participanţi la studiu.

Verhaegen şi colegii69 au efectuat o meta-analiză a eficacităţii antrenării memoriei la pacienţii sănătoşi cu vârsta de 60 de ani şi peste.57 Rezultatele au indicat că memoria rămâne susceptibilă de îmbunătăţire la bătrâneţe. Este cel mai probabil ca indivizii să beneficieze de pe urma antrenamentului mnemonic (ajutoare pentru memorie, cum ar fi rime scurte). Şedinţele de memorie sunt mai puţin eficiente atunci când au o durată mai lungă (sedintele au variat de la 20 de minute la 2,5 ore); această constatare a fost pusă pe

seama oboselii. Rămân întrebări dacă aceste rezultate pot fi generalizate la o populaţie cu insuficienţă cardiacă şi tulburări cognitive. În plus, ar fi util să înţelegem de ce unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi tulburări cognitive pot beneficia, dar alţii beneficiază puţin sau deloc de astfel de programe.

## DIRECŢII VITORIALE

Este dificil de determinat în ce măsură medicii pot interveni eficient pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă care sunt afectaţi cognitiv. Rămâne neclar dacă afectarea cognitivă poate fi atenuată sau inversată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă; datele pur şi simplu nu sunt disponibile în prezent. Tăcerea relativă şi posibila negare care înconjoară deficienţa cognitivă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trebuie să fie combatete sistematic, iar eforturile mai recente sunt promiţătoare.

Pentru a înţelege fiziopatologia şi cursul natural al deficitelor cognitive de-a lungul timpului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, este necesar un cadru conceptual care să îndrume în mod sistematic profesioniştii din domeniu să facă evaluări informate. Utilizarea consecventă a instrumentelor neuropsihologice relevante şi sensibile este în prezent problematică. Evaluările informate, bazate pe date fiabile şi valide, pot ghida profesioniştii în a determina dacă şi în ce condiţii deficitele cognitive sunt susceptibile de intervenţii direcţionate. Implicaţiile sunt semnificative, în special în ceea ce priveşte prevenirea sau întârzierea afectării la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Pe lângă înţelegerea progresiei modificărilor mentale, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înţelege implicaţiile acestor modificări pentru prognostic şi intervenţie.

## REFERINŢE


Bennett, SJ, Saywell, RM, Zollinger, TW, Jr., şi colab. (1999). Costul spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă: retenţia de sodiu versus alţi factori de decompensare. Heart Lung, 28, 102-109.

Dickson, VV, Tkacs, N. şi Riegel, B. (2007). Influenţe cognitive asupra luării deciziilor de îngrijire personală la persoanele cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J, 154, 424-431.

Rosamond, W., Flegal, K., Friday, G., et al. (2007). Statistici privind bolile de inimă şi accident vascular cerebral - actualizare 2007: un raport al Comitetului de statistică al Asociaţiei Americane a Inimii şi al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral. Circulaţie, 115(5), e69-e171.

Paul, S. (2008). Educaţia la externarea din spital pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă: ce funcţionează cu adevărat şi care sunt dovezile? Critical Care Nurs, 28(2), 66-82.

Evangelista, LS, Doering, L., Dracup, K., et al. (2003). Comportamentele de complianţă ale pacienţilor vârstnici cu insuficienţă cardiacă avansată. J Cardiovasc Nurs, 18, 197-206.

Bennett, SJ şi Sauve, MJ (2003). Deficienţe cognitive la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: o revizuire a literaturii. J Cardiovasc Nurs, 18, 219-242.

Pressler, SJ (2008). Funcţionarea cognitivă şi insuficienţa cardiacă cronică: o revizuire a literaturii (2002 până în iulie 2007). J Cardiovasc Nurs, 23, 239-249.

Vogels, RLC, Scheltens, P., Schroeder-Tanka, JM, şi colab. (2007). Deficienţa cognitivă în insuficienţa cardiacă: o revizuire sistematică a literaturii. Eur J Heart Fail, 9, 440-449.

Bennett, SJ, Cordes, DK, Westmoreland, G., şi colab. (2000). Strategii de auto-îngrijire pentru managementul simptomelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Nurs Res, 49, 129-145.

Cacciatore, F., Abete, P., Ferrara, N., et al. (1998). Insuficienţa cardiacă congestivă şi afectarea cognitivă la o populaţie în vârstă. J Am Geriatr Soc, 46, 1343-1348.

Konstam, V., Salem, D., Pouleur, H., şi colab. (1996). Calitatea de bază a vieţii ca predictor al mortalităţii şi al spitalizării la 5.025 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 78, 890-895.

Konstam, V., Moser, DK şi Dejong, M. (2005). Anxietate şi depresie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 11, 455-463.

Cowan, MJ, Pike, KC şi Budzynski, HK (2001). Terapia psihosocială de îngrijire medicală după stop cardiac brusc: impact asupra supravieţuirii la doi ani. Nurs Res, 50, 68-76.

Lezak, M. (1995). Evaluare neuropsihologică (ed. a III-a). New York: Oxford University Press.

Almeida, OP şi Flicker, L. (2001). Mintea unei inimi care eşuează: o revizuire sistematică a asocierii dintre insuficienţa cardiacă şi funcţionarea cognitivă. Intern Med J, 290-295.

Pullicino, PM, Wadley, VG, McClure, LA, et al. (2008). Factori care contribuie la afectarea cognitivă globală în insuficienţa cardiacă: rezultate dintr-o cohortă bazată pe populaţie. J Card Fail, 14, 290-295.

Narsavage, GL şi Naylor, MD (2000). Factori asociaţi cu trimiterea persoanelor în vârstă cu afecţiuni cardiace şi pulmonare pentru servicii de îngrijire la domiciliu după externarea din spital. J Gerontol Nurs, 26, 14-20.

Riegel, B., Bennett, JA, Davis, A., et al. (2002). Deficienţa cognitivă în insuficienţa cardiacă: probleme de măsurare şi etiologie. Am J Crit Care, 11, 250-528.

Feola, M., Rosso, GL, Peano, M., şi colab. (2007). Corelaţia între afectarea cognitivă şi parametrii de prognostic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Arch Med Res, 38, 234-239.

Trojano, L., Incalzi, R., & Picone, C. (2003). Deficienţa cognitivă: o caracteristică cheie a insuficienţei cardiace congestive la vârstnici. J Neurol, 250, 1456-1463.

Bennett, SJ, Sauve, MJ şi Shaw, RM (2005). Un model conceptual al deficitelor cognitive în insuficienţa cardiacă cronică. J Nurs Scholars, 37, 222-228.

Naismith, S., Winter, V., Gotspoulos, H., et al. (2004). Funcţionarea neurocomportamentală în apneea obstructivă în somn: efecte diferenţiale ale calităţii somnului, hipoxemie şi somnolenţă subiectivă. J Clinc Exp Neuropsychol, 26, 43-54.

Ackerman, R. (2001). Fluxul sanguin cerebral şi modificarea neurologică în insuficienţa cardiacă cronică. Stroke, 32, 1462-1464.

Rains, GS (2002). Principiile neuropsihologiei umane. Boston: McGraw-Hill.

Kolb, B., Gibb, R. şi Robinson, TE (2003). Plasticitatea şi comportamentul creierului. Curr Dir Psychol Sci, 12(1), 1-5.

Woo, MA, Macey, PM, Fonarow, GC şi colab. (2003). Pierderea regională a materiei cenuşii a creierului în insuficienţa cardiacă. J Appl Physiol, 95, 677-684.

Vogels, RLC, Oosterman, JM, van Harten, B., et al. (2007). Neuroimagistică şi corelaţii ale funcţiei cognitive în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Dement Geriatr Cogn Disord, 24, 418-423.

Alves, TC, Tays, J., & Frâguas, R., Jr. (2005). Reduceri localizate ale fluxului sanguin cerebral la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: un studiu folosind 99mTc-HMPAO SPECT. J Neuroimaging, 15, 150-156.

Schmidt, R., Fazekas, F., & Koch, M. (1995). Anomalii cerebrale imagistice prin rezonanţă magnetică şi performanţa testelor neuropsihologice la subiecţii vârstnici hipertensivi. Arch Neurol, 52, 905-910.

Sila, CA (2007). Tulburări cognitive în insuficienţa cardiacă cronică. Cleve Clin J Med, 74, S132-S137.

Zuccalâ, G., Marzetti, E., Cesari, M., et al. (2005). Corelaţii ale deficienţei cognitive în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă: rezultatele unui sondaj multicentric. Am J Med, 118, 496-502.

McLennan, SN, Pearson, SA, Cameron, J., et al. (2006). Importanţa prognostică a deteriorării cognitive la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: managementul de specialitate a făcut diferenţa. Eur J Heart Fail, 8, 494-501.

Dries, DL, Rosenberg, YD, Waclawiw, MA, et al. (1997). Fracţiile de ejecţie şi riscul de evenimente tromboembolice la pacienţii cu disfuncţie sistolică şi ritm sinusal.

*J Am Coll Cardiol, 29, 1074-1080.*

Jennings, JR (2003). Autoreglarea tensiunii arteriale şi a gândirii: rezultatele preliminare ale unei aplicări a imagisticii cerebrale la medicina psihosomatică. Psychosom Med, 65, 384-395.

Baker, DW (2002). Prevenirea insuficientei cardiace. J Card Fail, 8, 333-346.

Roth, T. şi Drake, C. (2004). Evoluţia insomniei: starea actuală şi direcţia viitoare. Sleep Med, 5 (Suppl. 1), S23-S30.

Killgore, WD, Balkin, TJ şi Wessensten, NJ (2003). Luare a deciziilor afectate după 49 de ore de depreciere a somnului. J Sleep Res, 12, 1-5.

Sullivan, M., Simon, G., Spertus, J., şi colab. (2002). Costurile legate de depresie în insuficienţa cardiacă. Arch Intern Med, 162, 1860-1866.

Murberg, TA, Bru, E., Svabak, S., et al. (1999). Dispoziţie depresivă şi simptome subiective de sănătate ca predictori ai mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Int J Psychiatry Med, 29, 311-326.

Vaccarino, V., Kasl, SV, Abramson, J., şi colab. (2001). Simptomele depresive şi riscul de declin funcţional şi deces la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol, 38, 199-205.

Segal, ZV, Williams, JM şi Teasdale, JD (2002). Terapia cognitivă bazată pe mindfulness pentru depresie: o nouă abordare pentru prevenirea recăderii. New York: Guildford.

Foreman, MD, Fletcher, K., Mion, LC, et al. (1996). Evaluarea funcţiei cognitive. Geriatr Nurs, 17, 228-232.

Rumsfeld, JS, Magid, DJ, Plomonodon, ME şi colab. (2003). Istoric de depresie, angină pectorală şi calitatea vieţii după sindroame coronariene acute. Am Hear J, 145(3], 493-499.

Insel, K., Morrow, D., Brewer, B., et al. (2006). Funcţia executivă, memoria de lucru şi aderenţa la medicamente în rândul adulţilor în vârstă. J Gerontol, 61B, P102-P107.

Miller, GA, Galanter, E., & Pribram, KH (1960). Planurile şi structura comportamentului. New York: Holt, Rinehart şi Winston.

Cowan, N., şi colab. (2008). Care sunt diferenţele de memorie pe termen lung, pe termen scurt şi de lucru? În WS Sossin, Lacaille, SC, Castellucci, VF, (Eds.). Progrese în cercetarea creierului (vol. 169, pp. 323-338). Amsterdam: Elsevier.

Woodford, HJ şi George, J. (2007). Evaluarea cognitivă la vârstnici: o revizuire a metodelor clinice. QJM, 100, 469-484.

Cullen, B., O'Neil, B., Evans, JJ, et al. (2007). O revizuire a testelor de screening pentru tulburări cognitive. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 78, 790-799.

Almeida, OP, & Tamai, S. (2001). Insuficienţa cardiacă congestivă şi funcţionarea cognitivă la adulţii în vârstă. Arq Neurospiquiatr, 59(2-B), 354-329.

Hogan, M. (2005). Activitate fizică şi cognitivă şi exerciţii fizice pentru adulţii în vârstă. Int J Aging Hum Dev, 60(7), 95-126.

Clark, AP şi McDougal, G. (2006). Tulburări cognitive în insuficienţa cardiacă. Dimens Crit Care Nurs, 25, 93-100.

Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., et al. (2006). Deficienţă cognitivă uşoară. Lancet, 367, 1262-1270.

Chodosh, J., Petitti, DB, Elliott, M., et al. (2004). Recunoaşterea de către medic a deficienţei cognitive: evaluarea necesităţii de îmbunătăţire. J Am Geriatr Soc, 52, 1051-1059.

Albanese, MA, şi colab. (2004). Revizuirea mini-examenului de stat mental. În MF Folstein, SE Folstein şi PR McHugh (eds.). Anuarul Fifteen Mental Measurements Lincoln, NE: Institutul Buros.

Borson, S., Scanlan, JM, Watanabe, J., şi colab. (2005). Simplificarea detectării deficienţelor cognitive: comparaţie între Mini-Cog şi Mini-Mental State Examination într-un eşantion multietnic. J Am Geriatr Soc, 53, 871-874.

MacKenzie, DM, Copp, P., Shaw, RH, şi colab. (1996). Screening cognitiv scurt al vârstnicilor, o comparaţie între Mini-Mental State Examination (MMSE), Test Mental Abreviat (AMT) şi Mental Status Questionnaire (MSQ). Psychol Med, 26, 427-430.

Nasreddine, ZS, Phillips, NA, Bedirian, V., et al. (2005). Evaluarea cognitivă de la Montreal, MoCA: o scurtă evaluare a deficienţelor cognitive uşoare. J Am Geriatr Soc, 53, 695-699.

Lorentz, WJ, Scanlan, JM şi Borson, S. (2002). Scurte teste de screening pentru demenţă. Can J Psychiatry, 47, 723-732.

Asociaţia Americană de Psihiatrie. (1994). Manual de diagnostic şi statistică al tulburărilor mintale (ed. a IV-a). Washington, DC: Asociaţia Americană de Psihiatrie.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii. (1997). Clasificarea statistică internaţională a bolilor şi a problemelor de sănătate conexe. Geneva, Elveţia: Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Brodaty, H., Pond, M., Kemp, NM, şi colab. (2002). GPCOG: un nou test de screening pentru demenţă conceput pentru practica generală. J Am Geriatr Soc, 50, 530-534.

Taylor, J. şi Stott, DJ (2002). Insuficienţă cardiacă cronică şi tulburări cognitive: coexistenţa stărilor sau asociere adevărată? Eur J Heart Fail, 4, 7-9.

Riegel, B., Dickson, VV, Goldberg, LR, et al. (2007). Factori asociaţi cu dezvoltarea expertizei în auto-îngrijirea insuficienţei cardiace. Nurs Res, 56, 235-243.

Kuhl, E., Sears, SF şi Conti, JB (2006). Schimbarea comportamentală pe internet şi îngrijirea psihosocială pentru pacienţii cu boli cardiovasculare: o revizuire a aplicaţiilor specifice bolilor cardiace. Heart Lung, 35, 374-382.

Karlsson, MR, Magnus, E., Henriksson, P., et al. (2005). Un program de management bazat pe asistente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă afectează cel mai mult femeile şi persoanele cu disfuncţie cognitivă. Patient Educ Couns, 58, 146-153.

Stromberg, A., Ahlen, H., Fridlund, B., şi colab. (2002). Educaţie interactivă pe CD-ROM: un nou instrument în educaţia pacienţilor cu insuficienţă cardiacă. Patient Educ Couns, 46, 1456-1463.

Tanne, D., Freimark, D., Poreh, A., şi colab. (2005). Funcţiile cognitive în insuficienţa cardiacă congestivă severă înainte şi după un program de antrenament. Int J Cardiol, 103(3), 145-149.

Pullen, PR, Nagamia, SH, Mehta, PK şi colab. (2008). Efectele yoga asupra inflamaţiei şi capacităţii de exerciţiu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Card Fail, 14, 290-295.

Verhaeghen, P., Marcoen, A., & Goosens, L. (1992). Îmbunătăţirea performanţei memoriei la vârstnici prin antrenament mnemonic: un studiu meta-analitic. Psychol Aging, 7(2), 242-251.

CAPITOLUL 61

# Managementul insuficienţei cardiace în stadiu terminal

Patricia A. Uber şi Mandeep R. Mehra

În ciuda terapiei medicale optime care vizează aberaţiile neurohormonale responsabile de remodelarea cardiacă, insuficienţa cardiacă poate trece într-un stadiu cronic şi progresiv care duce la o limitare funcţională severă. Ventriculul stâng se dilată din nou, ceea ce duce la agravarea fluxului înapoi ca urmare a insuficienţei mitrale şi provoacă o creştere suplimentară a stresului peretelui ventricular; aceste evenimente au creat un cerc vicios de depresie suplimentară a funcţiei cardiace şi agravarea insuficienţei cardiace pe partea dreaptă. Aceste modificări cardiace centrale, la rândul lor, provoacă numeroase defecte endorgan care se manifestă prin hipertensiune pulmonară, disfuncţie renală, defecte hepatobiliare şi, eventual, declin neurocognitiv. Aceasta este geneza sindromului avansat al insuficienţei cardiace în stadiu avansat.

## DEFINIREA INSUFICIENTIEI CARDIACA IN STADIUL TARDIU

Distanţă de testare de mers pe jos de 6 minute mai mică de 300 m sau un consum maxim de oxigen mai mic de 12 până la 14 ml/kg/min. Toate aceste caracteristici trebuie să existe în ciuda terapiei optime pentru a îndeplini criteriile pentru insuficienţă cardiacă avansată.

ROLUL TERAPIEI PARENTERALE CRONICE

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu avansat care au dovezi de perfuzie de organ terminal se caracterizează printr-o reducere cronică a contractilităţii cardiace cu disfuncţie lusitropică concomitentă. Disfuncţia cardiacă şi presiunea sistemică de perfuzie pot fi evaluate clinic prin simpla observare a tensiunii arteriale. Mai exact, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată, o tensiune arterială sistolica scăzută la internare, cuplată cu niveluri anormale de biomarkeri renali, s-a dovedit a fi un predictor puternic al debitului cardiac redus şi al rezultatelor adverse.3 Clinicienii pot prezice în mod fiabil scăderea debitului cardiac calculând presiunea pulsului proporţional - (tensiunea arterială sistolica - tensiunea arterială sistolica - detectează tensiunea arterială diastolică, dacă este mai mică decât tensiunea arterială diastolică). 25%, este puternic corelat cu indicele cardiac mai mic de 2,2 L/minut/m2.4 Alte semne clinice care semnifică o perfuzie deficitară includ răceala extremităţilor, prezenţa pulsului alternan, oboseală uşoară, alterarea mentării şi agravarea disfuncţiei renale cu încercarea de diureză progresivă continuă.

În astfel de cazuri avansate de insuficienţă cardiacă în stadiu avansat, scopul terapiei este de a restabili perfuzia organului terminal şi de a ameliora simptomele fără a provoca efecte cardiace adverse. Deoarece această afecţiune unică este de obicei refractară la suportul farmacologic oral, de obicei sunt utilizate o serie de intervenţii terapeutice incrementale. Disponibili imediat sunt agenţi de susţinere parenterală, cum ar fi perfuziile inotrope, vasodilatatoare şi diuretice. Scopul terapiei poate diferi în funcţie de circumstanţele pacientului în acel moment. De exemplu, dacă există o cauză reversibilă pentru hipoperfuzie, terapia de susţinere parenterală poate fi utilizată ca o punte către recuperare. Cu toate acestea, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu avansat, aceşti agenţi sunt mai des utilizaţi ca o punte către avansat

opţiuni precum transplantul de inimă, plasarea unui dispozitiv de asistenţă ventriculară sau alte proceduri chirurgicale netradiţionale. Medicamentele inotrope au fost, de asemenea, prescrise ca parte a planului de îngrijire de susţinere pentru pacienţii pentru care alte opţiuni avansate nu sunt potrivite.

Decizia de a iniţia suportul inotrop parenteral cronic nu este una uşoară. Necesitatea de a stabili stabilitatea hemodinamică la pacient trebuie să fie cântărită faţă de faptul că utilizarea terapiei inotrope intravenoase orale sau de scurtă durată în studiile clinice bine structurate nu a demonstrat rezultate îmbunătăţite în insuficienţa cardiacă. experienţe raportate în literatura de specialitate.6 Acest capitol detaliază argumentele pro şi contra

acestei strategii clinice, precum şi potenţialele aplicaţii şi capcanele terapiei parenterale inotrope şi vasodilatatoare în insuficienţa cardiacă în stadiu avansat.

## MOTIVE CELULARE PENTRU ŞI ÎMPOTRIVA TERAPIEI INOTROPICE PARENTERALE CRONICE

eliberarea de calciu din depozitele intracelulare. Creşterea AMPc intracelular 877 ar putea, de asemenea, să sporească automatitatea şi răspunsurile declanşate.14 Mai mult, reglarea în jos a receptorilor p-adrenergici şi desensibilizarea căii p-adrenergice, cuplate cu efectele de expunere a energiei ale intervenţiei inotrope, se crede că perpetuează un ciclu inexorabil de declin într-o situaţie de scădere a energiei .

Modificările mecanoenergetice în disfuncţia ventriculară severă rezultă din costul crescut de oxigen al cuplajului excitaţie contracţie, mai degrabă decât din reducerea eficienţei transducţiei energiei chimiomecanice.16 Alte date din studiile terapiei inodilatatoare sugerează un răspuns oarecum eterogen cu referire la consumul de oxigen miocardic, care poate rămâne o manifestare relativ redusă17. a cheltuielilor energetice. Astfel, expunerea pe termen lung la medicamentele inotrope poate epuiza rezerva de energie şi poate înrăutăţi starea de foame de energie, după cum se evaluează printr-o creştere disproporţionată a dimensiunii miofibrilare în comparaţie cu mitocondriile regeneratoare de energie.18

## DOVEZI CLINICE PENTRU ŞI ÎMPOTRIVA TERAPIEI INOTROPICE PARENTERALE CRONICE

### Argumente în sprijin

Lowes şi asociaţii7 au remarcat expresia genică a izoformelor de lanţ greu de miozină, cu o reglare selectivă în jos a proporţiei izoformelor de lanţ greu de a-miozină cu 67% până la 84%, în inimile în deficienţă. Într-un model de transplant de şobolan heterotopic, Geenen şi colegii8 au demonstrat exact inversul: o creştere a nivelurilor lanţului greu de a-miozină cu 70%, ceea ce sugerează că tipul de miocite poate trece la un subtip de viteză mare, cu contracţie rapidă, ca urmare a stimulării catecolaminelor. În studiile anterioare, Bristow şi colegii9 au evidenţiat un răspuns contractil deprimat la agoniştii p în inima insuficientă, însoţit de o scădere a expresiei şi a funcţiei receptorilor p cardiaci. Adamopoulos şi asociaţii10 au demonstrat că suportul inotrop pulsat pe termen scurt cu dobutamina induce reglarea pozitivă a receptorului p-adrenergic şi că această acţiune duce la o reacţie cronotropă îmbunătăţită la exerciţii fizice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Într-o evaluare a efectelor ultrastructurale ale perfuziilor inotrope, Unverferth şi colegii11 au reuşit să arate că structura mitocondriilor şi proprietăţile energetice biochimice s-au îmbunătăţit mai mult cu dobutamina decât cu repausul la pat şi perfuzia salină în

insuficienţa cardiacă cronică severă. Rezultatele unei alte investigaţii12 au sugerat că funcţia endotelială periferică ar putea fi îmbunătăţită prin administrarea terapiei inotrope pulsate timp de 72 de ore şi că aceste efecte subclinice pot fi observate până la 2 săptămâni după întreruperea terapiei; aceste constatări ar putea explica efectele susţinute ale terapiei inotrope. Aceste date formează suportul ştiinţific pentru investigarea strategiilor de perfuzie inotropă ca componentă a îngrijirii cuprinzătoare a pacientului cu insuficienţă cardiacă în stadiu avansat.

Argumente contra

Expunerea cronică la terapia inotropă a dus la generarea de aritmii cardiace, desensibilizarea complexului receptor p-adrenergic din inimă şi înrăutăţirea funcţiei cardiace în timp prin crearea unei stări de inaniţie energetică celulară. Se presupune că generarea de adenozin monofosfat ciclic (cAMP), care este esenţială pentru eficacitatea hemodinamică a terapiei inotrope, creşte aritmogenitatea şi are ca rezultat efecte cardiotoxice directe.13 Apariţia postdepolarizărilor întârziate este legată de creşterea. capacitate funcţională, vizite ciclice la spital şi costuri enorme aferente. Strategiile propuse au variat de la terapia inotropă pulsată sau vasodilatatoare, administrată în mod intermitent în centrele de perfuzie, până la perfuzii cronice continue la domiciliu.

Argumente în sprijin

O serie de studii observaţionale au abordat problema reducerii morbidităţii cu suport inotrop parenteral (Tabelul 61-1). În cea mai timpurie investigaţie (dar necontrolată), Leier şi colegii19 au tratat 25 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă cu 10 până la 15 g/kg pe minut de dobutamina intravenoasă timp de 72 de ore. Funcţia cardiacă s-a îmbunătăţit semnificativ şi a rămas mai bună chiar şi după ce dobutamina a fost eliminată din circulaţie, iar 68% dintre aceşti pacienţi şi-au menţinut îmbunătăţirea în clasa funcţională NYHA timp de cel puţin 1 săptămână după încetarea terapiei. Liang şi asociaţii20 au explorat în continuare aceste constatări într-un studiu randomizat, orb, controlat cu placebo de perfuzii de 72 de ore de dobutamina la 15 pacienţi cu cardiomiopatie dilatată stabilă. Doza iniţială de dobutamina de 5 gg/kg pe minut a fost crescută la intervale de 20 de minute pentru a obţine o dublare a debitului cardiac. La vizita de urmărire de 4 săptămâni, clasa funcţională NYHA, timpul de efort pe banda de alergare şi performanţa ventriculară stângă s-au îmbunătăţit semnificativ la pacienţii trataţi cu dobutamina, dar acei parametri au rămas neschimbaţi la pacienţii trataţi cu placebo.

Leier şi colegii21 au continuat să investigheze rolul perfuziilor intravenoase mai scurte şi mai frecvente de dobutamina în îmbunătăţirea stării clinice şi măsurători obiective ale performanţei cardiovasculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În studiul lor pe 26 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă moderat severă, 11 pacienţi au fost repartizaţi aleatoriu în condiţii de control, iar alţi 15 pacienţi au primit perfuzii săptămânale de dobutamina timp de 4 până la 5 ore pe săptămână timp de 24 de săptămâni. Clasa funcţională sa îmbunătăţit la 12 din cei 15 pacienţi trataţi cu dobutamina, dar doar la 2 dintre cei 11 pacienţi de

control. Nu numai că s-au observat îmbunătăţiri în starea clinică a primitorilor de dobutamina, dar s-au îmbunătăţit şi performanţa la efort.

CH 61

terapie de fond definită la momentul începerii studiului.

BNP, peptidă natriuretică de tip B; D5W, 5% dextroză în apă; UR, secţia de urgenţe; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; MR, insuficienţă mitrală; NYHA, Asociaţia Inimii din New York.

Marius-Nunez şi colegii22 au evaluat utilizarea resurselor medicale prin calcularea numărului de vizite la urgenţe şi de spitalizări ale pacienţilor care au primit perfuzii săptămânale fie cu milrinonă (32 pacienţi) fie cu dobutamina (4 pacienţi) şi au comparat apariţia acestor evenimente în perioada anterioară perfuziilor inotrope în ambulatoriu pulsate cu apariţia lor în timpul tratamentului. Cu tratamentul inotrop pulsat, numărul internărilor în spital, vizitele la departamentul de urgenţă şi zilele petrecute în spital pentru îngrijirea insuficienţei cardiace au fost reduse. Deşi nu a fost efectuată o analiză formală a costurilor, scăderea internărilor în spital a sugerat potenţiala rentabilitate a unui astfel de program.

Mehra şi colegii23 au căutat să utilizeze terapia inotropă pulsată la pacienţii la care terapia farmacologică bazată pe dovezi şi toate eforturile de a îmbunătăţi starea clinică prin intermediul unui efort multidisciplinar au eşuat. Această investigaţie prospectivă randomizată a terapiei inotrope intermitente cu dobutamina sau milrinonă la 30 de pacienţi (12% din populaţia înscrisă în abordarea terapiei în echipă multidisciplinară) a demonstrat scăderi în utilizarea resurselor medicale şi îmbunătăţiri ale capacităţii funcţionale. Rata evenimentelor adverse (deces sau transplant de urgenţă) la 6 luni a fost semnificativă (23%). Cesario şi asociaţii24 au căutat să determine efectele infuziilor intermitente la domiciliu cu doze mici.

de milrinonă la 10 pacienţi cu insuficienţă cardiacă în stadiu avansat. După ce pacienţii au prezentat îmbunătăţiri hemodinamice cu milrinonă în timpul spitalizării, au fost plasate linii centrale, iar pacienţilor li s-a administrat medicamentul acasă cu mici pompe portabile de perfuzie, începând de la 3 zile pe săptămână timp de 6 ore la un moment dat, pe o perioadă de 3 luni. Pacienţii au tolerat bine medicamentul, fără decese şi cu o scădere cu 22% a numărului de spitalizări în timpul studiului. Apariţiile aritmiilor au fost minime, iar severitatea anginei a scăzut la doi pacienţi. Scorurile medii totale, fizice şi emoţionale din Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire25 au reflectat o tendinţă generală de îmbunătăţire simptomatică pe parcursul perioadei de perfuzie.

În studiul Dobutamine Infusion in Severe Heart Failure (DICE), 38 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă avansată au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi perfuzie intermitentă cu dobutamina (48 până la 72 de ore pe săptămână; doza maximă, 5 gg/kg/min) sau pentru a primi terapie tradiţională. Pe parcursul unei perioade de urmărire de 6 luni, numărul internărilor în spital a fost scăzut, dar clasa funcţională nu a fost îmbunătăţită semnificativ, în rândul pacienţilor trataţi cu dobutamina. Ratele de supravieţuire nu au fost diferite între cele două grupuri.

Harjai şi colegii27 au studiat 24 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă de ultimă oră şi au observat o reducere marcată a numărului de internări în spital şi a duratei şederii după iniţierea suportului inotrop parenteral cronic. Costul îngrijirii generale a fost redus cu 16%. Cu toate acestea, 38% dintre pacienţi au murit în decurs de 3 luni de la iniţierea terapiei, ceea ce sugerează din nou că scăderea parametrilor de utilizare a resurselor medicale este însoţită de letalitate pe termen scurt. Câteva alte astfel de studii observaţionale au fost revizuite în altă parte.28

Sensibilizatorul de calciu levosimendan, care are un timp de înjumătăţire lung, a fost prezentat ca un candidat ideal pentru utilizarea suportului cronic al inimii în deficienţă. Nieminen şi asociaţii29 au investigat levosimendanul, în doză de 1 mg o dată sau de două ori pe zi, într-un studiu controlat placebo, dublu-orb, randomizat pe 307 pacienţi cu insuficienţă cardiacă avansată. Un obiectiv primar unic de „călătoria pacientului" a fost un compus de evaluări repetate ale simptomelor, agravarea insuficienţei cardiace şi mortalitate timp de 60 de zile. Scorurile „călătoriei pacientului" nu au fost diferite între levosimendan şi placebo. Cu toate acestea, în comparaţie cu placebo, s-a observat o îmbunătăţire netă a scorurilor calităţii vieţii şi o reducere persistentă a peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B (NT-proBNP) cu 30% până la 40% cu levosimendan. Mavrogeni şi colegii30 au administrat levosimendan pe un protocol lunar intermitent de 24 de ore timp de 6 luni şi au comparat rezultatele prin desemnarea aleatorie a 50 de pacienţi pentru a primi fie terapie

activă, fie îngrijire standard într-un design deschis. La 6 luni, pacienţii care au primit tratament intermitent cu levosimendan au prezentat o îmbunătăţire a simptomelor şi a funcţiei sistolice ecocardiografice fără exces de aritmie sau mortalitate. Parissis şi colegii31 au studiat efectele levosimendanului asupra calităţii vieţii, stresului emoţional şi simptomelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Într-un studiu randomizat 2:1 pe 63 de pacienţi care au primit o perfuzie de medicament de 24 de ore sau placebo, acei investigatori au observat că levosimendanul pare să aibă un efect benefic asupra calităţii vieţii, activităţii fizice şi stresului emoţional la aceşti pacienţi, iar durata spitalizării a fost în acelaşi timp redusă.

Ikonomidis şi asociaţii32 au sugerat că cel puţin o parte din beneficiile observate ale levosimendanului pot rezulta din îmbunătăţirea fluxului coronarian şi a microcirculaţiei, în paralel cu o îmbunătăţire a performanţei cardiace şi a activării neurohormonale. Într-un alt studiu randomizat 2:1, Parissis şi colegii33 au repartizat 39 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă avansată să primească fie o perfuzie de 24 de ore de levosimendan, 0,1 gg/kg/min (n = 26), fie placebo (n = 13). În acest studiu, nu sa constatat că levosimendanul creşte markerii stresului oxidativ şi nitrozativ în comparaţie cu tratamentul placebo. Aceste descoperiri la scară mică oferă o justificare interesantă pentru studiul ulterioar al levosimendanului.

Argumente contra

Dies34 a efectuat un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu 60 de pacienţi ambulatori cu insuficienţă cardiacă severă care au primit terapie standard optimă. Pacienţilor li sa administrat fie dobutamina, fie placebo timp de 48 de ore săptămânal; doza medie de dobutamina atinsa a fost de 8,1 gg/kg pe minut. Acest studiu a fost încheiat prematur atunci când a fost găsit un risc aparent crescut de deces în rândul pacienţilor cu dovezi de tahicardie ventriculară iniţială cărora li s-au administrat doze mari de dobutamina. În acest studiu, au fost utilizate doze relativ mari de dobutamina cu puţină atenţie la întreţinerea electroliţilor.

Elis şi colegii35 au evaluat 19 pacienţi cu insuficienţă cardiacă sistolică moderată într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Ei nu au găsit niciun efect semnificativ al terapiei intermitente cu dobutamina asupra spitalizărilor sau asupra supravieţuirii la 6 luni. Aceste constatări disparate ar putea reflecta un program de puls mai puţin eficient (la fiecare 2 până la 3 săptămâni) sau selecţia pacienţilor cu insuficienţă cardiacă ischemică numai. Deşi nu s-au observat diferenţe semnificative statistic în ceea ce priveşte supravieţuirea, a existat o tendinţă clară către o supravieţuire scurtă în rândul pacienţilor trataţi cu dobutamina (durata medie a supravieţuirii, 4,6 luni faţă de 7,97 luni cu placebo) în această investigaţie.

Chiar şi studiile în care pacienţii au fost expuşi la terapie inotropă pe termen scurt în spital au dat rezultate negative (Tabelul 61-2), care au descurajat utilizarea suplimentară pe termen lung. De exemplu, în studiul Rezultatele unui studiu prospectiv de milrinonă intravenoasă pentru exacerbarea insuficienţei cardiace cronice (OPTIME-CHF), 36 de pacienţi au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi o perfuzie de 48 de ore fie cu milrinonă,

fie cu placebo; obiectivul principal a fost zilele cumulate de spitalizare pentru cauze cardiovasculare în decurs de 60 de zile de la randomizare. Acest studiu nu a demonstrat nicio diferenţă semnificativă între cele două grupuri de pacienţi în ceea ce priveşte obiectivele primare sau secundare. Cu toate acestea, în rândul pacienţilor cărora li s-a administrat milrinonă, incidenţa fibrilaţiei atriale sau a flutterului şi a hipotensiunii arteriale au fost semnificativ mai mari. În acest studiu, agentul a fost utilizat la pacienţii fără insuficienţă cardiacă avansată în absenţa hipoperfuziei de organ terminal.

Deşi studiile la scară mică cu levosimendan au dat rezultate favorabile în insuficienţa cardiacă avansată, acest entuziasm a fost temperat de constatările studiului Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support (SURVIVE), în care levosimendanul a fost comparat cu dobutamina la pacienţii cu această insuficienţă cardiacă dublă randomizată, decompensată37. studiu a înrolat 1327 de pacienţi internaţi cu insuficienţă cardiacă acută decompensată care au necesitat suport inotrop. În ciuda unei reduceri iniţiale a nivelurilor plasmatice de peptidă natriuretică de tip B la pacienţii cărora li s-a administrat levosimendan, în comparaţie cu pacienţii cărora li s-a administrat dobutamina, levosimendanul nu a redus semnificativ ratele mortalităţii de toate cauzele la 180 de zile şi nici nu a afectat niciun rezultat clinic secundar.

Rezultate tulburătoare au apărut, de asemenea, din Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). O'Connor şi asociaţii38 au examinat rezultatele a 471 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă, dintre care 80 au fost trataţi cu dobutamina şi 391 nu au fost trataţi. Aceşti investigatori au descoperit că utilizarea dobutaminei la momentul randomizării a fost asociată cu agravarea mai frecventă a insuficienţei cardiace, o nevoie mai mare de dispozitiv de asistenţă mecanică, mai multe resuscitari după stop cardiac, mai multe

infarct miocardic şi rate mai mari ale mortalităţii totale. Aceste diferenţe au persistat chiar şi după ajustarea pentru diferenţele de bază.

Pentru a continua cercetările asupra terapiei inotrope cronice, anchetatorii au sugerat că o doză redusă de agent inotrop, cuplată cu terapia p-blocante, ar produce un răspuns benefic. Studiile privind terapia orală cu enoximone în insuficienţa cardiacă avansată (ESSENTIAL)39 au constat în două studii identice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, efectuate în America de Nord şi de Sud (ESSENTIAL-I) şi Europa (ESSENTIAL-II). Pacienţii cu simptome de insuficienţă cardiacă de clase III până la IV NYHA, fracţiune de ejecţie a ventriculului stâng de 30% sau mai mică şi o spitalizare sau două vizite ambulatorie pentru agravarea insuficienţei cardiace în anul precedent au fost eligibili pentru participarea la studii. Studiile au avut trei obiective coprimare: (1) combinaţia de timp până la mortalitatea de orice cauză şi spitalizarea cardiovasculară, analizată în ambele studii ESENTIAL; (2) modificarea de 6 luni faţă de distanţa de bază în testul de mers pe jos de 6 minute; şi (3) modificarea nivelurilor de evaluare globală a pacientului. În ESSENTIAL-I şi ESSENTIAL-II, au fost studiate 1854 de subiecţi în 211 locuri din 16 ţări. În ambele studii, ratele mortalităţii de toate cauzele şi primul obiectiv final coprimar (compozit) nu au fost diferite între cele două grupuri de tratament. Celelalte două obiective coprimare au fost

analizate separat în cele două studii ESSENTIAL, aşa cum au fost proiectate prospectiv în protocol. Distanţa în testul de mers de 6 minute a crescut cu enoximonă, în comparaţie cu placebo, în ESSENTIAL-I (P = .025); totuşi, această creştere nu a atins criteriul prespecificat de semnificaţie statistică (P < 0,020). Aceasta distanta nu a crescut in ESSENTIAL-II. Nu a fost observată nicio diferenţă între nivelurile de evaluare globală a pacientului în niciunul dintre studiile. Astfel, deşi siguranţa a fost demonstrată, nu au apărut semnale de eficacitate.

În rezumat, utilizarea terapiei inotrope cronice, fie continuă, fie pulsată, pare să scadă parametrii de morbiditate pe termen scurt, dar este asociată cu o mortalitate crescută.

TERAPIA VASODILATORIC PARENTERAL CRONIC

Din cauza dovezilor dezamăgitoare pentru terapia inotropă, unele autorităţi au susţinut utilizarea terapiei vasodilatatoare (Tabelul 61-3). O stare cronică de debit scăzut cu hipotensiune arterială sistemică exclude de obicei o astfel de luare în considerare; pentru această consideraţie terapeutică, totuşi, ar putea fi candidaţi pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată care au hipertensiune pulmonară secundară sau cei cu tensiune arterială menţinută, dar simptome excesive şi deteriorare frecventă. Mai mult, unele autorităţi au susţinut că efectele proaritmice dăunătoare sau taxa asupra consumului de oxigen miocardic care este semnul distinctiv al terapiei inotrope poate fi probabil evitată de această clasă de medicamente. Această consideraţie ipotetică a fost testată în mai multe studii.

Sueta şi asociaţii40 au studiat siguranţa şi eficacitatea epoprostenolului intravenos continuu (prostaciclină), un vasodilatator pulmonar şi sistemic puternic. Subiecţii lor au fost 33 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă, în ciuda tratamentului anterior cu diuretice (100%), digitalice (91%), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (85%) şi dobutamina (30%); subiecţii au fost supuşi unui test de mers iniţial de 6 minute înainte ca doza de epoprostenol să fie titrată în timpul monitorizării hemodinamice invazive. Subiecţii care au răspuns în timpul titrarii dozei au fost repartizaţi aleatoriu, pe o bază deschisă, să primească fie terapie convenţională plus perfuzie continuă cu epoprostenol prin intermediul unui cateter venos central rezidual, fie terapie convenţională singură timp de 12 săptămâni. Studiul iniţial de dozare cu epoprostenol a produs o scădere semnificativă a nivelului sistemic

şi rezistenţa vasculară pulmonară şi o creştere substanţială a indicelui cardiac, în ciuda scăderii presiunii capilare pulmonare. Modificarea distanţei în timpul testului de mers pe jos de 6 minute de la momentul iniţial până la ultimul test disponibil a fost semnificativ mai mare pentru pacienţii cărora li s-a administrat epoprostenol decât pentru pacienţii alocaţi terapiei standard.

Aceste beneficii iniţiale nu au fost confirmate în FIRST, care a fost un studiu mai amplu şi mai robust. Califf şi colegii41 au repartizat aleatoriu 471 de pacienţi pentru a primi fie perfuzie cu epoprostenol, fie îngrijire standard. Obiectivul principal a fost supravieţuirea; Obiectivele secundare au fost evenimentele clinice, simptomele insuficienţei cardiace

congestive, distanţa parcursă în 6 minute şi scorurile la măsurile de calitate a vieţii. Doza medie de epoprostenol a fost de 4,0 ng/kg/min; Rezultatele au fost o creştere semnificativă a indicelui cardiac (de la 1,81 la 2,61 L/min/m2), o scădere a presiunii capilare pulmonare (de la 24,5 la 20,0 mm Hg) şi o scădere a rezistenţei vasculare sistemice (de la 20,76 la 12,33 dine/sec/cm-5). Nu s-a observat nicio îmbunătăţire a distanţei parcurse sau a calităţii vieţii, dar terapia a fost asociată cu un risc crescut de deces.

Serra şi asociaţii42 au efectuat un studiu necontrolat al perfuziei de prostaglandină E1 (PGE1) în insuficienţa cardiacă severă. Aceşti investigatori au studiat 22 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă avansată şi hipertensiune pulmonară prin tratarea lor cu PGE1 şi au comparat rezultatele lor pe 3 ani cu cele ale unui grup de control într-un format caz-control. PGE1 a fost perfuzat la o doză medie de 10 ng/kg/min pentru un total de 24 de ore timp de 3 zile consecutive la fiecare 3 luni. Datele preliminare au sugerat că perfuzia intermitentă de PGE1 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă avansată şi presiune pulmonară ridicată este capabilă să îmbunătăţească clasa medie NYHA şi contractilitatea ventriculară, presiunea pulmonară şi profilurile clinice. Aceste date sunt însă prea preliminare pentru a trage concluzii semnificative.

În iunie 2004, un grup de anchetatori care au contribuit la stabilirea paradigmei de tratament cu peptide natriuretice s-au întâlnit pentru a discuta despre rolul potenţial al nesiritidei ca opţiune de tratament ambulatoriu pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată simptomatică. Studiul pilot de urmărire a perfuziilor în serie de nesiritide (FUSION I) a fost apoi conceput pentru a evalua siguranţa şi tolerabilitatea perfuziilor în serie de nesiritide în ambulatoriu la 210 pacienţi cu insuficienţă cardiacă decompensată, care au fost repartizaţi aleatoriu să primească fie îngrijire obişnuită, fie îngrijire obişnuită plus perfuzii săptămânale de nesiritide la doze de 1 kg/10000 min. săptămâni. Au fost administrate un total de 1645 de perfuzii cu nesiritide; 11 (<1%) au fost întrerupte din cauza unui eveniment advers. Administrarea de nesiritide a dus la scăderi acute ale concentraţiilor de aldosteron şi endotelină-1. Deşi nu au existat diferenţe semnificative statistic între grupuri în funcţie de rezultat, pacienţii cu risc mai mare definit prospectiv (cei cu insuficienţă renală) au demonstrat scăderi semnificative ale evenimentelor cardiovasculare.43

Yancy şi colegii44 au efectuat apoi un studiu definitiv pentru a testa în continuare nesiritida. Studiul FUSION II a inclus 911 pacienţi cu simptome de insuficienţă cardiacă avansată, două spitalizări recente pentru insuficienţă cardiacă, o fracţie de ejecţie mai mică de 40% şi clearance-ul creatininei mai mic de 60 ml/min. Subiecţii au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi nesiritide (2-gg/kg bolus plus o perfuzie de 0,01 gg/kg/min timp de 4 până la 6 ore) sau placebo potrivit, o dată sau de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni. Nu au existat diferenţe între grupuri în niciunul dintre obiectivele secundare, inclusiv numărul de spitalizări din motive cardiovasculare sau renale, numărul de zile în viaţă şi în afara spitalului, schimbarea în Kansas City

**882 Scorul chestionarului de cardiomiopatie sau decesul din cauze cardiovasculare. Evenimentele adverse au fost similare între grupurile I; nesiritida a fost asociată cu mai multă hipotensiune arterială, dar cu o înrăutăţire mai puţin predefinită a funcţiei renale.**

Studiul privind managementul eligibil pentru transplant al insuficienţei cardiace congestive (TMAC), un studiu multicentric, controlat cu placebo, ranCH 61, cu rezultate clinice domizate cu nesiritid, a fost iniţiat în 2006, dar a fost oprit de sponsor după înrolarea primilor 15 pacienţi din cauza lipsei de finanţare. nesuportat.

PUNTE FARMACOLOGICĂ LA

TRANSPLANT CARDIAC

Un domeniu în care utilizarea terapiei inotrope parenterale cronice este în mod obişnuit acceptată este situaţia transplantului cardiac (vezi capitolul 54). Lipsa de organe donatoare a dus la timpi prelungiţi de aşteptare pentru transplant. Aproape 20% dintre pacienţii care aşteaptă transplantul mor fără să primească un organ, iar suportul farmacologic prelungit este necesar pentru a preveni ciclul inexorabil al insuficienţei multiple de organe.46-47 În majoritatea centrelor de transplant, suportul inotrop prelungit este de obicei ghidat de obiective hemodinamice în speranţa de a preveni progresia către insuficienţa organului terminal şi hipertensiunea pulmonară. Decizia de a utiliza fie dobutamina, fie milrinonă este adesea stabilită în funcţie de confortul medicului şi de exploatarea proprietăţilor disparate ale medicamentelor. Milrinona ocoleşte complexul receptorului p-adrenergic, posedă proprietăţi vasodilatatoare şi lusitropice puternice şi se presupune că este mai puţin exigentă în ceea ce priveşte ritmul cardiac şi consumul de oxigen decât dobutamina.48 Dobutamina a fost, de asemenea, asociată cu toleranţa şi cu un sindrom unic de hipereozinofilie asociat cu declinul funcţiei cardiace. capabil să demonstreze niveluri crescute de factor de necroză tumorală a cu geneza eozinofiliei asociate cu dobutamina.

Într-un studiu prospectiv anterior, Mehra şi colegii51 au observat rezultatele a 99 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă care aşteptau transplant şi iniţial au fost stabilizaţi fie cu milrinonă, fie cu dobutamina, dar ulterior au necesitat tratament adjuvant cu celălalt agent sau au procedat la intervenţii mecanice. Au fost observate rate similare de trecere la transplant, dar pacienţii trataţi iniţial cu milrinonă au necesitat o nevoie semnificativ mai mică de contrapulsare intra-aortică decât cei trataţi iniţial cu dobutamina. Higginbotham şi colegii52 au făcut observaţii similare la peste 100 de pacienţi care au necesitat terapie inotropă ca preludiu la transplant. În acest studiu, milrinona a provocat o reducere mai mare a presiunilor de umplere decât a făcut-o dobutamina şi mai mulţi pacienţi trataţi cu milrinonă au fost transferaţi cu succes la transplant fără a avea nevoie de suport mecanic. Prin urmare, aceste două studii dau credibilitate conceptului de stabilizare ghidată hemodinamic şi indică un posibil avantaj al milrinonei în obţinerea succesului pe termen lung al trecerii la transplant.

Zemljic şi colegii53 au evaluat prospectiv efectele levosimendanului asupra funcţiei renale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică avansată care aşteptau transplantul cardiac. Douăzeci de pacienţi au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi levosimendan (bolus de 10 minute de 12 gg/kg, urmat de 0,1 gg/kg/min timp de 24 de ore), iar 20 nu au primit levosimendan (martori). La 3 luni, Zemljic şi colegii săi au constatat o scădere a nivelului creatininei serice şi o creştere a clearance-ului creatininei la pacienţii care au luat levosimendan, dar nu şi la martori. O îmbunătăţire a creatininei de 0,5 mg/dL sau mai mare a apărut la 50% dintre pacienţii care au luat levosimendan, în comparaţie cu 10% dintre martori (P = 0,005).

În rezumat, utilizarea terapiei inotrope parenterale cronice este bine susţinută de indicaţii clinice că o astfel de terapie permite în mod eficient trecerea la transplant, menţinând în acelaşi timp perfuzia organului final. Cu toate acestea, durata optimă nu a fost încă stabilită.

## STRATEGII DE ÎNCĂRCARE DE LA TERAPIA INOTROPICĂ CRONICĂ PARENTERALĂ

Anchetatorii au încercat trecerea de la terapia inotropă parenterală la terapia inotropă orală. Feldman şi asociaţii54 au efectuat un studiu controlat cu placebo pe 201 pacienţi care au avut insuficienţă cardiacă severă în stadiu avansat şi au necesitat terapie inotropă parenterală. Pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi enoximonă sau placebo. Pacienţilor cărora li s-a administrat terapie inotropă parenterală intermitentă li sa administrat enoximonă, 25 sau 50 mg, de trei ori pe zi. Celor care au primit terapie inotropă parenterală continuă li s-a administrat enoximonă, 50 sau 75 mg, de trei ori pe zi, timp de 1 săptămână, care a fost redus la 25 sau 50 mg de trei ori pe zi. Capacitatea subiecţilor de a rămâne în viaţă şi fără terapie inotropă a fost evaluată timp de 6 luni. Anchetatorii au încercat apoi să înţărce pacienţii de la terapia inotropă parenterală. La 60 de zile, 30% dintre primitorii placebo şi 46,5% dintre primitorii de enoximonă au fost înţărcaţi (P neajustat = 0,016). Aceste rezultate au sugerat că un număr modest de pacienţi dependenţi de terapia inotropă pot fi transformaţi cu succes la o strategie orală fără a genera probleme de siguranţă.

## ÎNGRIJIRI PALIATIV ŞI TERAPIE PARENTERALĂ CRONICĂ

Ar fi un deserviciu pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu avansat dacă procesul de moarte ar fi pur şi simplu prelungit. Studiul pentru înţelegerea prognozelor şi preferinţelor pentru rezultatele şi riscurile tratamentului (SUPPORT),55 la pacienţii grav bolnavi pentru care moartea a fost prezisă pe termen scurt, a demonstrat mai multe deficienţe ale îngrijirii. Deciziile şi discuţiile necesare despre aspectele legate de sfârşitul vieţii au fost fie lăsate neabordate, fie abordate la sfârşitul cursului. De exemplu, jumătate din toate ordinele de „nu resuscitare” au fost înregistrate în decurs de 2 zile de la deces. Mai alarmant a fost relatarea familiilor că mai mult de jumătate dintre pacienţii care au putut să-şi exprime emoţiile au raportat că şi-au petrecut ultimele zile din viaţă cu dureri semnificative. Astfel, portretizarea unui pacient pe moarte cu insuficienţă cardiacă în stadiu avansat este una tulburătoare, iar problema paliaţiei adecvate nu poate fi ignorată.

Într-o astfel de situaţie, este posibil să se susţină aplicarea judicioasă a suportului inotrop parenteral ca măsură paliativă care serveşte la reducerea morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu avansat, deoarece această strategie poate fi, de fapt, un adjuvant util, chiar dacă supravieţuirea este scurtată. Dacă pacienţii preferă să schimbe durata de viaţă pentru o calitate îmbunătăţită este o întrebare deschisă, dar importantă pentru crearea strategiilor clinice. Stanek şi colegii56 au efectuat prospectiv o analiză comună de profil complet a preferinţelor individuale pentru rezultatele tratamentului insuficienţei cardiace. Ei au stabilit că îmbunătăţirea simptomelor a fost de o importanţă mai mare decât supravieţuirea singură. Această concluzie a fost contestată de Stevenson şi asociaţii57, care au sugerat că severitatea simptomelor şi stării pacientului în momentul interogatoriului poate juca un rol în rezultatul preferinţelor lor de a schimba durata vieţii cu calitatea. Utilitatea schimbului de timp, a scorurilor simptomelor şi a distanţei de mers pe jos de 6 minute a fost măsurată de Stevenson şi colegii săi într-un substudiu de 287 de pacienţi în studiul Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) la spitalizare şi din nou timp de 6 luni după terapie.

pentru a reduce aglomeraţia.57 Disponibilitatea de a schimba timpul cu calitatea vieţii era bimodală. La momentul iniţial, timpul mediu de supravieţuire pe care pacienţii erau dispuşi să îl schimbe pentru o calitate mai bună a fost de 3 luni, cu o relaţie modestă cu severitatea simptomelor. Preferinţa pentru timpul de supravieţuire a fost stabilă pentru majoritatea pacienţilor, dar a crescut după externare pentru 98 (68%) din 145 de pacienţi iniţial dispuşi să schimbe timpul de supravieţuire şi a fost mai frecventă cu îmbunătăţirea simptomelor. Astfel, preferinţele rămân în favoarea supravieţuirii pentru mulţi pacienţi în ciuda simptomelor de insuficienţă cardiacă avansată, dar acestea cresc şi mai mult după spitalizare. Stevenson şi colab. a sugerat că distribuţia bimodală şi stabilitatea preferinţei pacientului limitează utilitatea ca obiectiv final al studiului, dar susţin relevanţa acesteia în proiectarea îngrijirii pentru un pacient individual.

Dacă terapie inotropă cronică parenterală este oferită unui pacient care nu are alte opţiuni, oferta trebuie să fie însoţită de o discuţie şi documentare a preferinţei pacientului, iar o abordare structurată a unei astfel de comunicări deschise este vitală.

Dincolo de TERAPIA PARENTERALĂ:

ROLUL ÎNGRIJIRILOR PALIATIVE

Spre deosebire de sfârşitul vieţii în cazurile de malignitate, care se termină adesea cu o scădere evidentă în ultimele câteva luni până la săptămâni de viaţă, pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu avansat prezintă exacerbări intermitente, iar momentul exact al decesului este imprevizibil. Acest lucru creează, evident, dificultăţi în dezvoltarea aşteptărilor clare, deoarece pacienţii sunt adesea derutaţi de recuperarea parţială intermitentă din episoadele de decompensare. În insuficienţa cardiacă în stadiu avansat, atenţia trebuie să se concentreze asupra ţintelor clare de ameliorare simptomatică (dispnee, oboseală, depresie şi durere), dar, în acelaşi timp, tratamentele curative nu sunt de obicei abandonate. Prin urmare, o strategie eficientă pentru implementarea îngrijirilor paliative trebuie integrată

într-o paradigmă de îngrijire mai tradiţională în insuficienţa cardiacă în stadiu avansat şi trebuie să includă o bază holistică (Figura 61-1).

Comunicarea eficientă este cheia unui model de succes de îngrijire paliativă. Goodlin58 a trecut în revistă tehnicile care trebuie învăţate pentru a comunica prognosticul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă avansată şi familiilor acestora. În acest sens, trebuie urmate câteva principii de bază: utilizarea statisticilor simple şi a unui limbaj sincer, empatie, recunoaşterea faptului că viitorul pacientului este incert, corectarea oricărei neînţelegeri şi fundamentarea datelor în mai mult de un fel (descriind astfel şansa de moarte, precum şi oportunitatea vieţii).

Adesea, clinicienii nu pot stabili un moment pentru conversaţii despre îngrijirea paliativă. În acest sens, Global Standards Framework 59 pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă a fost elaborat pentru a sugera criterii pentru o astfel de îndrumare. În general, aceste linii directoare susţin trecerea către o conversaţie despre îngrijirea de susţinere pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă care demonstrează simptome avansate şi refractare, împreună cu spitalizări repetate şi când nicio ţintă terapeutică nu este capabilă să inverseze această traiectorie morbidă.59

Ţintele cheie de ameliorare în ameliorare includ lipsa de aer, durerea, oboseala şi consecinţele psihologice (anxietate şi depresie). Acestea pot fi abordate eficient prin atenţia la cauzele reversibile şi prin tratament direcţionat pe simptome. Figura 61-2 prezintă cinci elemente de îngrijire paliativă pentru a aborda aceste ţinte.

Un domeniu de îngrijorare se referă la ordinele şi deciziile de „nu resuscitaţi” cu privire la dispozitivele implantate, cum ar fi un cardioverter-defibrilator implantabil (ICD). În mod ideal, un ICD ar trebui convertit numai într-un mod de stimulare. Goldstein şi colegii60 au identificat potenţiale bariere în calea dezvoltării unui standard consecvent în acest sens. În analiza lor incisivă, ei au descoperit că de multe ori medicii nu reuşesc să discute despre dezactivare dacă cred în mod eronat că pot prezice probabilitatea declanşării ICD. Mai mult, clinicienii supraestimează adesea cunoştinţele pacientului de înţelegere a indicaţiei pentru dispozitivele lor, în timp ce investigaţiile au arătat că majoritatea pacienţilor nu sunt conştienţi de scopul ICD-ului lor şi adesea inexacte în evaluările lor. Astfel, noţiunea de inactivare a ICD din starea de şoc necesită o deliberare foarte atentă şi sensibilă. Şocurile repetitive la un pacient pe moarte pot fi deranjante şi, deşi ţinerea unui magnet puternic pe dispozitiv este o opţiune de dezactivare, nu ar trebui considerată un substitut adecvat pentru reprogramarea în avans. În caz de deces, ICD-ul trebuie comutat pe un mod de stimulare înainte de a fi scos de către un mortar, pentru a evita şocarea personalului.62

## CONCLUZII

Dovezile disponibile sugerează că suportul inotrop parenteral cronic exercită un efect dăunător pe termen lung asupra supravieţuirii, dar pe termen scurt, utilizarea sa este însoţită de o stabilitate hemodinamică care pentru unii pacienţi se poate traduce în beneficii simptomatice semnificative şi succes în reducerea utilizării excesive a resurselor medicale.

Decizia de a utiliza suportul inotrop parenteral cronic nu trebuie luată cu uşurinţă şi trebuie luată în considerare numai după ce toate opţiunile terapeutice bazate pe dovezi au fost epuizate. Utilizarea suportului inotrop parenteral este acceptată pe scară largă ca o punte farmacologică către transplant, dar rămâne controversată în majoritatea celorlalte scenarii. În îngrijirea paliativă de susținere, preferinţele pacientului rămân în favoarea supravieţuirii, în ciuda simptomelor de insuficienţă cardiacă avansată. Astfel, strategiile de atenuare trebuie adaptate la directivele individuale și ar trebui să se concentreze pe controlul simptomelor în domeniile dispnei, durere, oboseală şi deficienţă psihologică.

PALIAREA SIMPTOMELOR

Dificultăți de respiraţie

Durere

Oboseală

neuropsihologic

Deteriorarea

(Anxietate şi depresie)

DISPOZITIVE IMPLANTATE

Discuţie despre dezactivarea reprogramării ICD în modul de stimulare Utilizarea unui magnet puternic în cazul şocurilor repetitive

**FIGURA 61-1 Bazele unui model de îngrijire paliativă în insuficienţa cardiacă în stadiu avansat. ICD, cardioverter-defibrilator implantabil.**



RESPIRAȚIA

OBOSEALĂ

Gestionarea panicii şi controlul respiraţiei Utilizarea unui ventilator portabil

Oxigen, dacă este hipoxic

Opioide (de preferinţă oxicodonă 1-2 mg sau morfină 2,5-5 mg de până la 4 ori pe zi)

ABILITATE NEUROPSIHOLOGICĂ

Identificaţi prezenţa anxietăţii, depresiei şi demenţei

ISRS, benzodiazepinele şi haloperidolul sunt sigure

Consiliere despre moarte şi moarte şi evitarea izolării sociale

Identificaţi cauzele reversibile

(hipokaliemie, anemie, supradiureză)

Obţineţi un istoric complet al somnului Excludeţi depresia ca cauză Exerciţii de întărire a extremităţilor

Evitaţi anticolinergicele pentru greaţă

Stimulente ale apetitului (acetat de megestrol; dronabinol)

Îngrijirea pielii (emolienţi)

Mâncărime (inhibitori sSrI sau 5-HT(3))

SIndroame dureroase

Identificaţi cauza (angină, claudicaţie, gută, artrită, congestie hepatică, neuropatie, crampe la picioare)

Evitaţi AINS şi antidepresivele triciclice

Acetaminofen pentru durere uşoară; Adăugaţi opioide slabe pentru durerea moderată (codeină

30 mg, 2 comprimate de patru ori pe zi); Utilizaţi morfină sau echivalent pentru durerea severă Utilizarea opioidelor trebuie să fie însoţită de preparate antiemetice şi laxative Gabapentin sau echivalent pentru durerea neuropatică

**FIGURA 61-2 Cinci elemente ale îngrijirilor paliative. Subtipul 3 al receptorului 5-HT(3), 5-hidroxitriptamină (serotonină); AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; ISRS, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei.**

REFERINȚE

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Cardiologie și Societatea Internațională de Transplantare a Inimii și L.L. Societatea de ritm. Circulație, 112(12), e154-e235.

Metra, M., Ponikowski, P., Dickstein, K., și colab. (2007). Insuficiență cardiacă cronică avansată: o declarație de poziție a Grupului de studiu privind insuficiența cardiacă avansată al Asociației de insuficiență cardiacă a Societății Europene de Cardiologie. Eur J Heart Fail, 9, 684-694.

Gheorghiade, M., Abraham, WT, Albert, NM, et al. (2006). Tensiunea arterială sistolică la internare, caracteristicile clinice și rezultatele la pacienții internați cu insuficiență cardiacă acută. JAMA, 296, 2217-2226.

Stevenson, LW și Perloff, JK (1989). Fiabilitatea limitată a semnelor fizice pentru estimarea hemodinamicii în insuficiența cardiacă cronică. JAMA, 261, 884-888.

Stevenson, LW (1998). Terapia inotropă pentru insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 339, 1848-1850.

Mehra, MR și Silver, MA (1999). Terapia inotropă pulsată: un refugiu evanghelic sau un sanctuar justificat. Congest Heart Fail, 5(2), 59-62.

Lowes, BD, Minobe, W., Abraham, WT și colab. (1997). Modificări ale expresiei genelor în inima umană intactă: reglarea în jos a lanțului greu de alfa-miozină în miocardul hipertrofiat, cu eșec. J Clin Invest, 100, 2315-2324.

Geenen, DL, Malhotra, A., Scheuer, J., și colab. (1997). Creșterile repetate de catecolamine modifică expresia izomiozinei cardiace, dar nu și sinteza proteinelor în inima șobolanului. J Mol Cell Cardiol, 29, 2711-2716.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Minobe, W., et al. (1982). Scăderea sensibilității la catecolamine și a densității receptorilor beta-adrenergici în inimile umane în deficiență. N Engl J Med, 307, 205-211.

Adamopoulos, S., Pieoli, M., Qiang, F., et al. (1995). Efectele terapiei cu beta-stimulant pulsat asupra receptorilor beta-adrenergici și a răspunsului cronotrop în insuficiența cardiacă cronică. Lancet, 345, 344-349.

Unverferth, DV, Leier, CV, Magorien, RD, et al. (1980). Îmbunătăţirea mitocondriilor miocardice umane după dobutamina: un studiu ultrastructural cantitativ. J Pharmacol Exp Ther, 215, 527-532.

Patel, MB, Kaplan, IV, Patni, RN, et al. (1999). Îmbunătăţirea susţinută a vasodilataţiei mediate de flux după administrarea pe termen scurt de dobutamina la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă severă. Circulaţie, 99, 60-64.

Sasayama, S. (1997). Agenţi inotropi în tratamentul insuficienţei cardiace: disperare sau speranţă?Cardiovasc Drugs Ther, 10, 703-709.

Yoshida, Y., Hirai, M., Yamada, T., et al. (2000). Eficacitatea antiaritmică a dipiridamolului în tratamentul aritmiilor de reperfuzie: dovezi pentru activitatea declanşată mediată de cAMP ca mecanism responsabil pentru aritmiile de reperfuzie. Circulation, 101, 624-630.

Katz, AM (1993). Metabolismul inimii în deficienţă. Cardioscience, 4, 199-203.

Hayashi, Y., Takeuchi, M., Takaoka, H., şi colab. (1996). Alterarea energetică la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic: costul de oxigen crescut al contractilităţii. Circulation, 93, 932-939.

Galie, N., Branzi, A., Magnani, G., et al. (1993). Efectul enoximonei în monoterapie şi în combinaţie cu metoprolol asupra funcţiei miocardice şi a energiei în insuficienţa cardiacă congestivă severă: îmbunătăţirea profilului hemodinamic şi metabolic. Cardiovasc Drug Ther, 7, 337-347.

Hatt, PY (1998). Abordarea morfologică a mecanismului insuficienţei cardiace. Cardiologie, 75(Supliment. 1), 3-7.

Leier, CV, Webel, J., & Bush, CA (1977). Efectele cardiovasculare ale perfuziei continue de dobutamina la pacientii cu insuficienta cardiaca severa. Circulation, 56, 468-472.

Liang, CS, Sherman, LG, Doherty, JU şi colab. (1984). Îmbunătăţirea susţinută a funcţiei cardiace la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă după perfuzia pe termen scurt cu dobutamina. Circulation, 69, 113-119.

Leier, CV, Huss, P., Lewis, RP, et al. (1982). Condiţionarea indusă de medicamente în insuficienţa cardiacă congestivă. Circulation, 65, 1382-1387.

Marius-Nunez, AL, Heaney, L., Fernandez, RN, et al. (1996). Terapia inotropă pulsată într-un cadru ambulatoriu: o modalitate terapeutică rentabilă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă refractară. Am Heart J, 132, 805-808.

Mehra, MR, Turgut, T., Smart, FW şi colab. (1997). Milrinonă şi dobutamina intermitentă în ambulatoriu în insuficienţa cardiacă severă: un studiu clinic controlat randomizat. Circulation, 96, I-711, (rezumat).

Cesario, D., Clark, J., & Maisel, A. (1998). Efectele benefice ale administrării intermitente la domiciliu a milrinonei inotrope/vasodilatatoare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă în stadiu terminal: un studiu preliminar. Am Heart J, 135, 121-129.

Rector, T., Kubo, S., & Cohn, T. (1987). Autoevaluarea pacientului a insuficienţei cardiace congestive: II. Conţinutul, fiabilitatea şi validitatea unei noi măsuri: chestionarul Minnesota Living with Heart Failure. Insuficienţă cardiacă, 3, 198-209.

Oliva, F., Latini, R., Politi, A., et al. (1999). Perfuzie intermitentă de 6 luni cu doză mică de dobutamina în insuficienţa cardiacă severă: studiu multicentric DICE. Am Heart J, 138, 247-253.

Harjai, KJ, Mehra, MR, Ventura, HO şi colab. (1997). Terapia inotropă la domiciliu în insuficienţa cardiacă avansată: analiza costurilor şi rezultatele clinice. Cufăr, 112, 1298-1303.

Young, JB şi Moen, EK (2000). Terapia inotropă parenterală în ambulatoriu pentru insuficienţa cardiacă avansată. J Heart Lung Transplant, 19(8 Suppl.), 49-57.

Nieminen, MS, Cleland, JG, Eha, J., şi colab. (2008). Levosimendan oral la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă - studiul PERSIST. Eur J Heart Fail, 10, 1246-1254.

Mavrogeni, S., Giamouzis, G., Papadopoulou, E., et al. (2007). O urmărire de 6 luni a efectului administrării intermitente de levosimendan asupra funcţiei sistolice, chestionar de activitate specifică şi aritmie în insuficienţa cardiacă avansată. J Card Fail, 13, 556-559.

Parissis, JT, Papadopoulos, C., Nikolaou, M., et al. (2007). Efectele levosimendanului asupra calităţii vieţii şi stresului emoţional la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Cardiovasc Drugs Ther, 21, 263-268.

Ikonomidis, I., Parissis, JT, Paraskevaidis, I., et al. (2007). Efectele levosimendanului asupra fluxului arterei coronare şi a performanţei cardiace la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Eur J Heart Fail, 9, 1172-1177.

Parissis, JT, Andreadou, I., Markantonis, SL, et al. (2007). Efectele levosimendanului asupra markerilor circulanţi ai stresului oxidativ şi nitrozativ la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Ateroscleroza, 195(2), e210-e215.

Dies, F. (1986). Dobutamina pulsata la pacientii ambulatori cu insuficienta cardiaca cronica. Br J Clin Pract, 40 (Suppl. 45), 37-39.

Elis, A., Bental, T., Kimchi, O., şi colab. (1998). Tratamentul intermitent cu dobutamina la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică refractară: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Pharmacol Ther, 63, 682-685.

Cuffe, MS, Califf, RM, Adams, KF, Jr., şi colab. (2002). Milrinona intravenoasă pe termen scurt pentru exacerbarea acută a insuficienţei cardiace cronice: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1541-1547.

Mebazaa, A., Nieminen, MS, Packer, M., şi colab. (2007). Levosimendan vs dobutamina pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată: studiul randomizat SURVIVE. JAMA, 297, 1883-1891.

O'Connor, CM, Gattis, WA, Uretsky, BF, et al. (1999). Dobutamina intravenoasă continuă este asociată cu un risc crescut de deces la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată: informaţii din Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J, 138(1 Pt 1), 78-86.

Metra, M., Eichhorn, E., Abraham, WT, şi colab. (2009). Efectele administrării orale de enoximon în doze mici asupra mortalităţii, morbidităţii şi capacităţii de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată: studiile randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, grup paralel ESENTIAL. Eur Heart J, 30, 3015-3026.

Sueta, CA, Gheorghiade, M., Adams, KF, Jr., et al. (1995). Siguranţa şi eficacitatea epoprostenolului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă severă. Grupul de cercetare multicentric epoprostenol. Am J Cardiol, 75(3), 34A-43A.

Califf, RM, Adams, KF, McKenna, WJ şi colab. (1997). Un studiu randomizat controlat al terapiei cu epoprostenol pentru insuficienţa cardiacă congestivă severă: Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J, 134, 44-54.

Serra, W., Musiari, L., Ardissino, D., et al. (2009). Beneficiul perfuziei de prostaglandine în insuficienţa cardiacă severă. Experienţă clinică preliminară de administrare repetitivă. Int J Cardiol, 26 ian [Epub înainte de tipărire].

Yancy, CW şi Singh, A. (2006). Aplicaţii potenţiale ale perfuziilor de nesiritide în ambulatoriu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată şi insuficienţă renală concomitentă (din studiul Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide [FUSION I]). Am J Cardiol, 98, 226-229.

Yancy, CW, Krum, H., Massie, BM, et al. (2008). Siguranţa şi eficacitatea nesiritidei în ambulatoriu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată: rezultatele celui de-al doilea studiu de urmărire a perfuziilor în serie de nesiritide (FUSION II). Circ Heart Fail, 1, 9-16.

Mehra, MR, McCluskey, T., Barr, M., şi colab. (2007). Motivaţie, proiectare şi metode pentru procesul de management eligibil pentru transplant al insuficienţei cardiace congestive (TMAC): un studiu multicentric cu rezultate clinice care utilizează nesiritide pentru TMAC. Am Heart J, 153, 932-940.

Harper, AM, McBride, MA şi Ellison, MD (1999). Lista de aşteptare UNOS OPTN, 1988-1998. În JM Cecka, & PI Terasaki (Eds.), Clinical transplants 1999 (pp. 71-82). Los Angeles: Centrul de imunogenetică UCLA.

Mehra, MR şi Silver, MA (1999). Terapia inotropă pulsată: un refugiu evanghelic sau un sanctuar justificat. Cong Heart Fail, 5, 59-62.

Monrad, ES, Bain, DS, Smith, HS, et al. (1985). Efectele milrinonei asupra hemodinamicii coronariene şi a energiei miocardice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circulation, 41, 972-980.

Uber, PA şi Mehra, M. (1999). Eozinofilia de hipersensibilitate: o cauză unică a decompensarii cardiace în insuficienţa cardiacă dependentă de inotrope? J Heart Lung Transplant, 18, 43, (rezumat).

Uber, PA, Mehra, MR, Park, M. şi colab. (1999). Eozinofilia de hipersensibilitate în insuficienţa cardiacă avansată: un marker clinic pentru decompensarea iminentă şi desfăşurarea citokinelor. Circulation, 100, I-206, (rezumat).

Mehra, MR, Ventura, HO, Kapoor, C., et al. (1997). Siguranţa şi utilitatea clinică a milrinonei intravenoase pe termen lung în insuficienţa cardiacă avansată. Am J Cardiol, 80, 61-64.

Higginbotham, MB, Russell, SD, Mehra, MR şi colab. (2000). Conducerea pacienţilor la transplantul cardiac. Congest Heart Fail, 6, 238-242.

Zemljic, G., Bunc, M., Yazdanbakhsh, AP, et al. (2007). Levosimendan îmbunătăţeşte funcţia renală la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică avansată care aşteaptă transplantul cardiac. J Card Fail, 13, 417-421.

Feldman, AM, Oren, RM, Abraham, WT şi colab. (2007). Doze mici de enoximonă orală îmbunătăţeşte capacitatea de a înţărca pacienţii cu insuficienţă cardiacă ultra-avansată de la suport inotrop intravenos: rezultate ale studiului Oral Enoximone la subiecţii dependenţi de inotropul intravenos. Am Heart J, 154, 861-869.

Un studiu controlat pentru a îmbunătăţi îngrijirea pacienţilor spitalizaţi grav bolnavi. (1995). Studiul pentru înţelegerea prognozelor şi preferinţelor pentru rezultate şi riscuri ale tratamentului (SUPPORT). SUPPORT Investigatorii principali. JAMA, 274, 1591-1598.

Stanek, EJ, Oates, MB, McGhan, WF şi colab. (2000). Preferinţe pentru rezultatele tratamentului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: simptome versus supravieţuire. J Card Fail, 6, 225-232.

Stevenson, LW, Hellkamp, AS, Leier, CV şi colab. (2008). Schimbarea preferinţelor de supravieţuire după spitalizare cu insuficienţă cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol, 52, 17021708.

Goodlin, SJ (2009). Îngrijiri paliative în insuficienţa cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 54, 386-396.

Îngrijirea la sfârşitul vieţii în insuficienţa cardiacă: un cadru de implementare. http://www.improvement.nhs.uk/heart/. Accesat 7-12-2010.

Goldstein, NE, Lampert, R., Bradley, EH, et al. (2004). Managementul defibrilatoarelor cardioverter implantabile în îngrijirea la sfârşitul vieţii. Ann Intern Med, 141, 835-838.

Goldstein, NE, Mehta, D., Teitelbaum, E., et al. (2008). „Este ca şi cum ai trece un pod": complexităţi care îi împiedică pe medici să discute despre dezactivarea defibrilatoarelor implantabile la sfârşitul vieţii. J Gen Intern Med, 23 (Suppl. 1), 2-6.

Johnson, MJ (2007). Managementul insuficienţei cardiace în stadiu terminal. Postgrad Med J, 83, 395-401.

Index

O

Test mental prescurtat (AMT), 872-873

Abiomed AB5000, 821

Sistem biventricular Abiomed 5000, 819-821, 822f Inimă artificială totală Abiomed, 831, 831f

Ablaţia

septal pe bază de cateter, pentru HCM, 403-404, 404t radiofrecvenţă, 769, 782

Hemodinamică anormală, 3

AS. Vezi enzima de conversie a angiotensinei

ACE2 şi Ang (1-7), 137-138

Acetazolamidă, 490

Acorn Corcap, 813-814, 813f

Sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), 330, 378-379, 378f, 504

Acromegalie şi deficit de GH, 382

ACS. Vezi Activarea sindromului coronarian acut, a MMP, 77

Insuficienţă aortică acută, 445, 446f

Stenoza aortică acută, 451

Sindromul coronarian acut (SCA), 356

receptor ST2 şi, 549

Insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHF), 392, 728-730 Decompensarea acută, managementul, 634, 635f, 635t comunitate, continuu de îngrijire prin, 647 presiunile de umplere şi debitul cardiac, monitorizarea, 641 patru profiluri hemodinamice, recunoaşterea, 6, 636-365f

externare, planificare pentru, 645-647 spitalizare pentru, agenti specifici in timpul, 641-644 inotrop intravenos, 642-644 vasodilatatoare intravenoase, 641-642

evaluare clinică iniţială a, 634, 635f

reevaluarea, 644-645

terapie ghidată, după profile, 636-641

Insuficienţă cardiacă acută (AHF), 351

terapie inotropă în, 604, 606t

peptide natriuretice în, 545-546, 547f prognostic pentru, 353

în RCT, 586-587, 588t-589t

tratamentul, 472-474

terapie antivirală, 472-473, 473t imunosupresie şi terapie imunomodulatoare, 473-474

blocaj neurohormonal, în miocardită, 472 troponina şi, 551-552, 556f

Leziune renală acută, NGAL şi, 554

Insuficienţă mitrală acută, 448, 449f

Infarct miocardic acut (IMA), 742, 747 Aciclovir, 796t

Adaptare şi inadaptare

de inimă, 320-321

în obezitate, 321, 322f

Antagonişti de adenozină, 656, 656f, 729

Adenozin trifosfat (ATP), 103, 516

modificări ale metabolismului cardiac referitoare la, 312-315, 320-321

hidroliza, 730-731 sinteza, 103-104, 104f prin glicoliză, 104, 106f în mitocondrii, 103-104, 105f, 109-110 prin reacţii de fosfotransfer, 104, 107f

Adenozin trifosfat (ATP), inimă insuficientă şi, 104-112, 107f

cădere de, 106, 108t

absorbţia şi utilizarea glucozei, modificări ale mecanismului pe termen lung 108-109, 108t, 109f, 108

Adenozin trifosfat (ATP), insuficienţă cardiacă şi (Continuare) metabolismul

controlul posttranscripţional al, 112 controlul transcripţional al, 110-112, 110f mecanism proximal, 106-108

Adenilil ciclază şi proteine G, 159

ADHF. Vezi Insuficienţă cardiacă acută decompensată Adiponectin, 334

Agenţi adjuvanti, fără rol definit pentru, 637

Drive adrenergic, crescut, 152-153, 153f-154f Semnalizarea receptorilor adrenergici, în CHF, 152, 158-159 Semnalizarea receptorului P-adrenergic, baza moleculară a, 156-157, 156f

receptori adrenergici, 158-159

**Expresia genei P-AR, reglarea, 157-158 Transducţia semnalului P-AR, alterată, 154-156, 155f proteine G şi adenilil ciclază, 159 creşterea impulsului adrenergic, 152-153, 153f-154f căi ale potenţialului miopatic al915 componente individuale ale915**

farmacologia, 153-154 polimorfisme ale, 159-160

Receptorii adrenergici, 158-159

Receptori adrenergici, ţintirea farmacogenică referitoare la, 689-690, 690t

Semnalizarea adrenergică, 94-95 a2c-deleţia receptorului adrenergic, 628-629 receptorii a-adrenergici (a-AR), 152-154 a-AR. Vezi a-Receptorii adrenergici Desensibilizare P-adrenergică, 122 Legarea receptorilor P1-adrenergici, 678 Blocarea receptorilor P1-adrenergici, selectivitatea, 677 Semnalizarea receptorilor P-adrenergici, baza moleculară a, 156-157, 156f

**Receptorii P-adrenergici (P-AR), 152-154**

**Sistem de semnalizare P-Adrenergic, 734 P-AR. Vezi receptorii P-adrenergici**

Adrenomedulină, 548

biologia, 548

HF şi, 548

MR-proADM, rezumat al, 548

Adriamicină. Vezi Doxorubicină

Produsul final de glicaţie avansată (AGE), glicarea proteinelor şi, 409-411, 410f-411f

Produse finale de glicaţie avansată, 711

Echipa de asistenţi medicali de practică avansată, îngrijire oferită de, 864

Remodelarea cardiacă adversă, 171-172, 174f

Africa

cardiomiopatie în, 495-496

DCM în, 495-496

HF in, 495-496 reumatismal in, 496

afro-americani, cu HF, 626, 630-631, 716-719, 723-724

VÂRSTĂ. Vezi Produsul final de glicaţie avansată, glicarea proteinelor şi

AHF. Vezi Insuficienţă cardiacă acută

SIDA. Vezi Sindromul imunodeficienţei dobândite Cardiomiopatie alcoolică, 375-377, 376f Cardiomiopatie alcoolică/toxică, 375-378

Antagonişti de aldosteron, 723

Blocanţi ai receptorilor de aldosteron, 243, 667-668, 667f, 671t Aldosteron sintetaza, 629-630, 630f

Agenţi de alchilare, 846-847 ciclofosfamidă, 846-847, 846t ifosfamidă, 846t, 847

ALLHAT. Consultaţi Studiul Tratament antihipertensiv şi hipolipemiant pentru a preveni atacul de cord

Celule alogene, 742

Alopurinol, 796t

Arhitectură alterată, a inimii dăunătoare, 2-4

Monitorizare electrocardiografică ambulatorie (Holter), 385 IAM. Vezi Infarct miocardic acut

Amiodarone, 472, 767-769

Amlodipină, 796t

Protein kinaza activată de AMP (AMP-K), 425

AMP-K. Vezi protein kinaza activată de AMP

Eşecul anabolic, 334-335

Proprietăţi auxiliare ale P-blocantelor, 678

Anemia, tratamentul, 392

Ang (1-7) şi ACE2, 137-138

Ang III, 138

Ang IV, 138

Angina, nocturnă, 487

Angiogenesis, 127-128, 749

Căi de semnalizare mediate de angiotensină II, 139-146 Semnalizare intracelulară mediată de AT1, 140

Fosforilarea tirozinei mediată de AT1, 140, 141f căi de semnalizare clasice dependente de proteina G, 140, 141f

receptori tirozin kinaze, 140

Semnalizarea intracelulară mediată de AT2, 145-146, 145f

proteine G, 145

sistem GMP oxid nitric-ciclic, 145 fosfolipaza A2, stimularea, eliberarea acidului arahidonic şi, 145

fosfatazele proteice şi defosforilarea proteinelor, activarea, 145

Ceramidă derivată din sfingolipide, 145-146 receptori angiotensinei II, 139-146, 153-154 tirozin kinaze non-receptoare, 140-145

Activarea FAK şi PYK2, 141-142

Activare JAK/STAT, 142

MAPK, 142-143, 143f

p130Cas, 142 fosfoinozitid 3-OH kinaza, 142 specii reactive de oxigen, generarea de, 143-145, 144f proteine mici de legare a GTP, 143, 144f

Kinazele familiei Src, 140-141

Blocanţi ai receptorilor de angiotensină II, studii ale receptorilor de angiotensină II 664-667, 665t, 139-146, 153-154

Blocanţi ai receptorilor de angiotensină (ARA), 243, 659-660, 663-669, 723, 724f

inhibitori ai ECA şi, 768-769

pentru HFPEF, 705-708

Alela D al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE): P-blocante şi inhibitori ai ECA, 627, 629f

Polimorfismul de deleţie/inserţie al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), 627-630

Gena enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), 626 Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), 4, 119, 124-129, 135, 186, 243, 295, 399, 441-443, 459, 5-12, 5-12, 5-12 652-653, 851-852

ARB-uri şi, 768-769

rezultate clinice, pentru, 664

circulaţia periferică şi disfuncţia celulelor endoteliale referitoare la, 279-280, 282-284, 287 farmacogenomică referitoare la, 627, 629f calitatea îngrijirii referitoare la, 563-567 RAAS referitoare la, 659-671 pentru populaţii speciale, 659-671, 717-2918, 723f, 724t Angiotensinogen, 134 Modele animale, 413

Numerele paginilor urmate de f indică cifre; t, tabele; b, cutii

**888 ANP. Vezi Peptida natriuretică atrială**

Antiacide, 796t

Antagonism, al RAAS, 659, 660f

I Antracicline, 377-378, 378f, 845-846, 846f daunorubicin (Cerubidine), 845 doxorubicin (Adriamycin), 845-846, 846f, 846t epirubicin (Ellence), 845-idarubicin (Ellence), 845-idarubicina (Idarubicin) 845-846, 846t toxicitatea, monitorizarea şi, 845

Terapia medicamentoasă antiaritmică, 781-782

Terapie antiaritmică, pentru miocardită, 472 Dispozitive implantabile pentru terapie antiaritmică, 388-389,

389f

Respingere mediată de anticorpi (AMR), 793-794, 794t Anticoagulante, 390

Terapia anticoagulante, 364-365 Abordări cu anticitokine, la modificatorii răspunsului biologic, 173-174, 175t

Antidepresive, 796t Tratament antihipertensiv şi pentru scăderea lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT), 442-443, 442f

Medicamente antihipertensive, pentru cardiomiopatia hipertensivă, efectele, 439f, 440-441

Agenţi antiinflamatori, pentru miocardită, 470-472 Sisteme antioxidante, ROS şi, 185-186, 186f Terapia antioxidantă şi stresul oxidativ, la modele animale, de HF, 188-189, 188t

Terapie antiplachetare şi anticoagulante, 364-365 Agenţi antiproliferativi, 792

Stimularea antitahicardică, 694

Terapii anti-TNF, eşec, 176-178, 177f-178f Terapie antiviră, 472-473, 473t

Insuficienţă aortică, 445-446

Stenoza aortică, 451

Insuficienţă valvulară aortică, 811

Stenoza valvei aortice, 810-811

Chirurgia valvei aortice, 810-811 Pragul apneic, concept, 483 Apoptoză, 11-13, 12f

autofagie, 13

moartea celulară şi, 86-90, 86t, 87f, 95-97, 96f-97f ER indusă de stres, 89-90 inhibitori ai, 90

necroză, 13

Acid arahidonic, 145

**Expresia genei P-AR, reglarea, transducţia semnalului 157-158 P-AR, alterată, ARB 154-156, 155f. Vezi blocante ale receptorilor de angiotensină Arousals, 484-485**

Aritmii, atrioventriculare, 487

Aritmii, în IC şi cardiomiopatie, 765

fibrilaţie atrială, 765-771

consecinţe hemodinamice, 765-766

în IC, tratamentul, 767-770

IC şi risc de accident vascular cerebral în, 766

iar mortalitatea, în HF, 766-767, 767f-768f

controlul ratei v. controlul ritmului, 770-771, 770f-771f factori de risc pentru, 766

Clasificarea NYHA referitoare la, 765-766, 769-770, 773-774, 777-780, 783

ventricular, 771-784

în IC, cauze de, 772-773

în IC, tahiaritmie ventriculară susţinută cu, 780-783

ICD-uri, utilizarea profilactică a, 778-780

SCD, în IC, mortalitate din, 773-774, 773f

SCD, în HF, evaluarea riscului pentru, 774-776

SCD, terapie farmacologică profilactică pentru prevenirea, 776-778

tahiaritmii ventriculare, tratamentul, 783-784 Cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă

(ARVC), 429-431, 429f
modele animale ale, 429-431

desmoplakin mutant murin, 430-431, 431f jonctional plakoglobin mutant murin, 430 plakophilin-2 mutant murin, 430 ryanodine receptor mutant murin, 429-430 genetica clinică a, 429 baza genetică a, 429, 44331 mecanism de 4343f

Reflexe baroreceptoare arteriale, 256, 261-263,

261f-263f

Tromboză arterială, 755, 756f

Arteriovenoasă (AV), 314-315 Artrită, reumatoidă, 380

ARVC. Vezi ventricular drept aritmogen

cardiomiopatie

Asia

CVD în, 497

HF in, 497

Asiatici, HF in, 716-717

Aspirina, pentru prevenirea tromboembolismului, 760, 761f Evaluarea deficienţelor cognitive, 871-873 recomandări pentru, 873

Asistenţă, căutarea, 855-856

Disfuncţie asimptomatică a VS, 348, 447

**P-Blockade pentru, 603**

Semnalizarea intracelulară mediată de AT1, 140

Fosforilarea tirozinei mediată de AT1, 140, 141f

semnalizare intracelulară mediată de AT2, 145-146, 145f Atenolol, 677

Boala aterosclerotică, IC şi, 615

ATP. Vezi Adenozin trifosfat

Activitatea ATPazei, 4, 199, 207-208, 215-216

Fibrilaţie atrială, 765-771

consecinţe hemodinamice, 765-766

în IC, tratamentul, 767-770

Inhibitori ai ECA şi ARB, 768-769

amiodarona, 767-769

azimilidă, 768

**P-blocante, 769**

blocante ale canalelor de calciu, 769

digoxină, 769

dofetilidă, 768

dronedarona, 768

medicamente, pentru controlul ritmului, în HF, 767-771 ablaţie cu radiofrecvenţă, 769, 782 recomandări pentru, 770

sotalol, 768

IC şi risc de accident vascular cerebral în, 766

şi trombul atrial stâng, 758-759, 758f, 759t

iar mortalitatea, în HF, 766-767, 767f-768f

controlul ratei

medicamente pentru, 769, 771 terapie nefarmacologică pentru, 769-770 controlul ritmului v., 770-771, 770f-771f

factori de risc pentru, 766

Peptida natriuretică atrială (ANP), 545

Aritmii atrioventriculare, 487

Atrofie, a mușchiului scheletic, 303-305, 304f

Efecte autocrine/paracrine, ale neurohormonilor şi factorilor de creştere, 15-16

Mecanisme autoimune, ale DCM, 384

Celule autologe, 742

Autofagic, 93-94

Autophagy, 13, 93, 97-99

DCM autozomal dominant, 422-423

Relaxare auxotonică, 217, 219f

Procesul AVID, 780-781, 781f

Azimilide, 768

B

Secvenţe nervoase baroreflex-simpatice, 256

sindromul Barth, 421-423

Linia de referinţă, pentru monitorizare hemodinamică directă, 639t, 640, 640b

Reglarea bataie la bataie, a functiei sistolice, 202-203, 203f Benzodiazepine, 490

Bevacizumab, 846t, 848t, 849

Dispozitive de presiune duble, 489

Anomalii biochimice, 3-4

contractilitate deprimată, 3-4

foamete de energie, 3

stimulare neuroumorală, 4

Evaluare biochimică: testarea biomarkerilor, 517f-520f, 518 Markeri biochimici, ai miocarditei, 468

Senzori biochimici, pentru hipertrofie, integrine ca, 15-16, 15f

Proprietăţi biologice, de descărcare ventriculară, 828-829

Modificatori ai răspunsului biologic, abordări cu anticitokine, 173-174, 175t

Biomarkeri, 545

în HF, 545-556

de inflamaţie, 549-551, 551f

de moartea celulelor miocardice, 551-552

de întindere miocardică, 545-549

a funcţiei renale, 552-556

predicţie de risc pentru, 352

abordare multimarker şi direcţii viitoare ale, 556-557 testare referitoare la, 517f-520f, 518

Bio-Medicus Bio-Pump, 821, 822f

Biopsie. Vezi Biopsie endomiocardică Dispozitiv de înlocuire bioventriculară, 818-819 Orbire, controale şi randomizare, în RCT, 572-573

Blocadă

neurohormonal, în miocardită, 472

de RAAS, caracteristici şi beneficii ale, 668-669 P-Blockade

pentru disfuncţia ventriculară stângă asimptomatică, 603 date din studiile clinice referitoare la, 607, 607t la pacienţii cu IC severă, 602-603

pentru disfuncţia sistolică ventriculară stângă simptomatică, 602, 603t

**Terapia cu P-Blocker, în CHF, 674**

în practica clinică, 686-688

**Utilizare P-blocker, 686-687, 686f**

HF cu EF conservat, 687-688

strategii de implementare pentru, 687, 687f

rezultatele clinice ale, 678-684

funcţia cardiacă, efecte asupra, 678-679, 679f

capacitatea de exerciţiu şi simptome, efecte asupra, 679, 680f încercări iniţiale, 679-680, 680f

studii de mortalitate pe scară largă, 680-684, 681t, 682f, 684f direcţii viitoare pentru, 688-690

receptori adrenergici, ţintirea farmacogenică referitoare la, 689-690, 690t

farmacologie clinică, îmbunătăţiri în, 688-689 note istorice despre, 674-675, 675f

limitări ale, 688, 688f

mecanisme de acţiune, 675-676, 675f-676f

Clasificarea NYHA referitoare la, 679-682 caracteristicile farmacologice ale, 676-678, 677t

**P1- densitatea receptorului, 677-678**

**legarea receptorilor P1-adrenergici, 678**

**Blocarea receptorului P1-adrenergic, selectivitatea, 677 proprietăţi auxiliare, 678**

activitate simpatomimetică intrinsecă, 677 agonism invers, 678

lipofil v. hidrofil, 677 efecte simpatolitice, 678

ghiduri practice pentru, 684-686, 685t

**P-Blockers, 243, 363-364, 364f, 459, 472, 505-506, 511-512, 562, 564-565, 705-706, 718, 719f, 723, 723, 72, 512, 564**

inhibitori ai ECA şi, 627, 629f

recomandări despre, 602-604

Fluxul de sânge

teste de efort şi antrenament referitoare la, 835-836

către SM, în CHF, 279-280

Stază de sânge, 755

BMPC-uri. Vezi Celule progenitoare derivate din măduva osoasă, terapia celulară referitoare la

BNP. Vezi peptida natriuretică de tip B

Compoziţia corpului. Vezi Nutriţie şi compoziţie corporală, în CHF, modificări în

Celule măduvei osoase, neselectate, studii randomizate cu, 746, 747t

Celule progenitoare derivate din măduva osoasă (BMPC), terapia celulară referitoare la, 48-50, 49f

infarct cronic şi, 58-66, 60f-62f

MI şi, 50-58, 54f

Bortezomib (Velcade), 846t, 847

Creier, modificări structurale şi funcţionale ale peptidei natriuretice de tip B 868-869 (BNP), 296-297, 297f, 384, 518, 545-548

C

Ca2+, 32-35. Vezi, de asemenea, Metabolismul şi modificarea dereglată a Ca2+, în abundenţă de proteine reglatoare ale Ca2+; Ca2+ dereglat, ca cauză a efectului IC

Canal Ca2+, tip L, 33-34

Ca2+/proteaze, 92

Semnalizare mediată de Ca2+, indusă de IP3, 18-19

CABG. Vezi Grefa de bypass coronarian

Caşexia, 330-331, 337-341, 518. Vezi şi Caşexia cardiacă

Inhibitori de calcineurină, 19-20, 19f, 793, 796t

Calciu, intracelular, 153-154

Blocante ale canalelor de calciu, 769

Ciclul calciului, modificări ale, 413

Manipularea calciului, modificări induse de ROS în, 193

Sistem de manipulare a calciului, 734, 735f

Homeostazia calciului, 224, 225f

Sensibilizator de calciu, 729-730

Cauze dependente de calciu, ale disfuncţiei electromecanice, 33-35, 34f

cuplarea excitaţie-contracţie, 32

Canal Ca2+ de tip L, 33-34

RyR2, 34-35, 35t

Protein kinaza dependentă de calmodulină (CaMK), 20, 155-160

Cambridge Mental Disorders of Elderly Examination (CAMDEX), 872-873

CAMDEX. Vezi Cambridge Mental Disorders of Elderly Examination

CaMK. Vezi Calmodulin-dependent protein kinase Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), 781 Cancer therapy-induced LV dysfunction, reversibility of, 852 Candesartan, 663, 666-667

Candesartan în insuficienţa cardiacă - Evaluarea reducerii în

Mortalitate şi morbiditate (CHARM)-studiu conservat, 441-442, 459, 719, 722-723, 758-759, 766-767 Candidatura, pentru terapie cu dispozitive, în HF, 699-701, 699t, 700f-701

Selecţia candidaţilor, pentru revascularizare coronariană, 803-805

CAPRICORNUL. Consultaţi Controlul supravieţuirii post-infarct cu carvedilol în disfuncţia ventriculară stângă

Dioxid de carbon, presiune parţială arterială scăzută a, 487 Vasculopatie alografă cardiacă (CAV), 794-799 Caşexie cardiacă, 331-332, 332f, 332t

farmacoterapie de, 332f, 340-341

Cateterismul cardiac, 386, 522

Consecinţele cardiace, ale modificărilor, în sistemele nervoase simpatic şi parasimpatic, 259

Dispozitive de constrângere cardiacă, 244

Dispozitiv cardiac şi terapie cu valvă mitrală, 366

Funcţia cardiacă, efectul terapiei p-blocante asupra, 678-679, 679f

Hipertrofie cardiacă

ontologie moleculară recapitulată prin, 8-9, 9f semnalizarea fiziologică, moleculară a creşterii normale a inimii şi, 9-10, 10f

Imagistica cardiacă, utilizarea, 526

pentru fracţia de ejecţie deprimată, 535-537

CMR pentru, 536-537

ecocardiografie pentru, 535-536

imagistica nucleară pentru, 537

direcţii viitoare ale, 539-541

CMR pentru, 539

ecocardiografie pentru, 539 imagistica nucleară pentru, 539-541 în dispozitive cardiace implantabile, 538-539

CMR pentru, 538

ecocardiografie pentru, 538

imagistica nucleară pentru, 538-539

cardiomiopatie ischemică, viabilitatea, 530-534, 532f

CMR pentru, 533

ecocardiografie pentru, 531-533, 533t imagistica nucleară pentru, 533-534 ventricular stâng, evaluarea, 526-527

CMR, 526-527, 528f-529f

ecocardiografie, 526, 527f imagistica nucleară, 527

ischemie miocardică şi IM, 528-530

CMR pentru, 529-530, 530f

ecocardiografie pentru, 528-529

imagistica nucleară pentru, 530, 531f

funcţia ventriculului drept, evaluarea, 537-538 funcţia valvei, evaluarea, 534-535

CMR pentru, 535 ecocardiografie pentru, 534-535

Studiu privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol (CBIS), 680, 679-683 Interstiţiu cardiac. Vezi Baza miocardică: interstiţiu cardiac, rolul

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă (CMR), 526-527, 528f-530f, 529-530, 533, 535-539

Metabolismul cardiac, modificări ale, 312, 313f concepte ale, 312 căi de semnalizare a citokinelor, imunitatea înnăscută, metabolism, diafonie între, 324-326

agenţi de scădere a lipidelor, 325-326

metabolismul miocardic, prin citokine inflamatorii, modularea, 324-325

oxid nitric: metabolism, efecte asupra, 324

perspective pentru, 326, 326f intervenţie farmacologică, metabolismul ca ţintă pentru, 325

PLC, 326

Supravieţuirea programată a morţii celulare, prin metaboliţii de glucoză şi acizi graşi, modularea, 325

ranolazină, 325

trimetazidină, 325

metabolism defect al substratului, detectarea, 314-320 analiză genomică, 319-320, 319t

Spectroscopie RMN, imagistica radionucleară 315-317, 316f-317f: concentrare pe PET, absorbţia substratului 317-318, 318f, prin diferenţe AV, 314-315

Metabolismul cardiac, modificări ale (Continuare)

adaptare metabolică şi inadaptare, a inimii, 320-321 hipertrofie, din suprasolicitarea presiunii, 320-321 remodelare metabolică, etapele, 320

remodelare metabolică, în obezitate, rezistenţă la insulină, diabet, 321-324

adaptare şi inadaptare, în diabet, 321-324, 323f

adaptare şi inadaptare, în obezitate, 321, 322f perspective ale, 312-314

transfer de energie, în inimă, 313-314, 314f-315f metabolism şi funcţie, ca strâns cuplate, 312-313, 313f

plasticitate, 313

Miocite cardiace, modificări ale biologiei, 119-124 desensibilizare p-adrenergică, 122 hipertrofie miocitelor cardiace, 120-121, 122f-124f proteine citoscheletice, 123-124, 126f cuplarea excitaţie-contracţie, 122-26-12f, 126f expresia genei miocitelor, 121-122, 125f, 125t miocitoliza, 124

Moartea miocitelor cardiace, în IC, stimuli şi căi legate de, 94-95

Hipertrofia miocitelor cardiace, 120-121, 122f-124f

Activatori cardiaci de miozină, 730-731

Debitul cardiac, 841

şi presiunile de umplere, tehnici neinvazive, pentru monitorizarea, 641

scăzut, în HF, 518

Performanţa cardiacă, proteinele contractile în reglarea, 37-38

Fenotipul cardiac, în HCM, determinanţi ai, 400, 400f Celulele progenitoare cardiace (CPC), terapia celulară referitoare la, 48-50, 49f, 66-69

infarct cronic şi, 58-66

MI şi, 50-58

Remodelarea cardiacă, adversă, RAS şi, interacţiuni între, 171-172, 174f

Terapia de resincronizare cardiacă (CRT), 208-209, 244, 389-390, 519, 604, 606t, 698-702, 724-725 pentru cardiomiopatie ischemică, 806, 808

Inervaţia simpatică cardiacă, evaluarea, 539-540 Transplantul cardiac, 488-489, 787

managementul cronic al primitorului, 793-798 infecţie, 794-795, 795t-796t complicaţii medicale şi afecţiuni comorbide, 795-798, 797t

respingere, 793-794, 794t-795t postmanagement precoce al, 791-793 probleme cardiovasculare, 791 imunodepresie, 791-793 probleme perioperatorii, 793 direcţii viitoare ale, 799 rezultate după, 798-799 funcţionale, 798-799, supravieţuirea pacienţilor, 798-799 populaţie referitoare la, 787-790 consideraţii ale, 787 evaluarea, 787-789, 788f managementul, 789-790, 790f legătura farmacologică cu, 882 procedura de, 790-791

donator, 790 consideraţii chirurgicale ale, 790-791, 791f

Soc cardiogen, monitorizare hemodinamica pentru, 639-640 Cardiomiocite, 224-229, 742-743. Vezi şi Cardiomiopatie catecolamine: conexiune contractilitate cardiomiocite/ moarte; Hipertrofie patologică: conexiune creştere/moarte a cardiomiocitelor; Cardiomiocite derivate din celule progenitoare, mecanica homeostaziei calciului, citoscheletul 224, 225f, 226, 228f ECM, 226-229, 228f-229f energetic, 224 miofilamente, 224, 225f, 225f, neuromonial de supravieţuire 2293

Diferenţierea cardiomiocitelor, celule fără capacitate de, 743-744

Funcţia cardiomiocitelor, îmbunătăţită, 829

Celulele progenitoare de cardiomiocite, 744-745, 744f Cardiomiopatie. Vezi şi Cardiomiopatie catecolamine: contractilitate cardiomiocite/conexiune moarte; Cardiomiopatie diabetică; Cardiomiopatie dilatată; Cardiomiopatie genetică, IC ca urmare a; Cardiomiopatie indusă de inflamaţie; Bolile miocardice prezentând, ca DCM

Cardiomiopatie (continuare)

în Africa, 495-496

cauze endocrine şi metabolice ale, 380-382 acromegalie şi deficit de GH, 382 hipertiroidism, 381 hipotiroidism, 381-382 obezitate, 380-381, 381f

cauze hematologice ale, 383

IC şi, aritmii în, 765

supraîncărcare cu fier: hemocromatoză şi talasemie, 383 remodelare ECM miocardică în, 75

cauze nutriţionale ale, 382-383

deficit de carnitină, 382 deficit de seleniu, 382-383 deficit de tiamină, 382

agenţii fizici ai, 383-384 pluricauzale, hipertensiunii arteriale şi, 438 postvirale, patogenezei, genelor 465-467, 466f şi miopatiei scheletice se suprapun, 423-424 DCM indusă de tahicardie, 383-384 cu tratamentul tahiarmiei ventriculare şi virale783 miocardită legată de, 467-470 Testarea cardiopulmonară de efort (CPET), 521-522, 522f, 522t, 837-839

Funcţia cardiopulmonară, optimizarea, 488-489 Reflexe cardiopulmonare, 263-264, 264f

Sistemele cardiopulmonare, efectele somnului asupra, 479-480 Axa cardiorenală şi GMP ciclic, 294, 294f

Sindromul cardiorenal, 638

Fiziologie cardiorespiratorie, exerciţiu şi, 840, 840t

Diagnosticarea şi monitorizarea agenţilor chimioterapeutici cardiotoxici, 850-851 managementul, 851-852

Efecte cardiovasculare, ale activării neurohormonale susţinute, 279

Probleme cardiovasculare, cu transplant cardiac, 791

Rezonanţa magnetică cardiovasculară (CMR), 386, 387f, 468-469

Mecanisme cardiovasculare, în teste de efort şi antrenament, în HF, 834-836, 835f

Practică cardiovasculară, ghiduri de practică pentru, 601-602 Defibrilator şi stimulator cardiac, 487-488 CardioWest Total Artificial Heart, 824-825, 824f Caregivers. Consultaţi Educaţie şi consiliere, pentru pacient, familie, îngrijitor, în ambulatoriu

Deficit de carnitină, 382

Controlul supravieţuirii post-infarct cu carvedilol în disfuncţia ventriculară stângă (CAPRICORN), 575-576, 578, 683

Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) studiu, 682-683, 723

CASI. Vezi Instrumentul de screening al abilităţilor cognitive Caspases, 87

Cardiomiopatie catecolamine: contractilitatea cardiomiocitelor/conexiunea moarte, 13, 14f efecte autocrine/paracrine, ale neurohormonilor şi factorilor de creştere, 15-16

calcineurină, 19-20, 19f

CaMK, 20

Hipertrofia Gaq şi P13K/Akt, 20-23, 21f Gq/fosfolipază/protein kinaza C, 16f, 17 Reglarea transcripţională mediată de HAT/HDAC prin

MEF2/CAMTA, 20

integrine, ca senzori biochimici, pentru hipertrofie,

16, 15f

Semnalizarea mediată de Ca2+ indusă de IP3, 18-19

MAPK-uri, 17-19, 18f

activarea neurohormonală, a semnalizării hipertrofiei,

17, 16f

factori de creştere non-IGF, în hipertrofie, 22-23, 22f proteine G mici, 23

Catecolamine, 152, 254-255

Ablaţie septală pe bază de cateter, pentru HCM, 403-404, 404t

Genele cauzale, 398-399

CAV. Vezi Vasculopatie alografă cardiacă

CBIS. Vezi Studiul privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol

CDT. Consultaţi Testul de desenare a ceasului

Moartea celulară

apoptoză şi, 86-90, 86t, 87f, 95-97, 96f-97f miocardic, markeri ai, 551-552 necroză şi, 86t, 90, 91f, 97, 98f

rolul lui, 85-86, 86f, 86t

supravieţuirea, programată, de către metaboliţii glucozei şi acizilor graşi, 325

Moartea celulară, HF şi, 94-99

apoptoză şi, 95-97, 96f-97f autofagie şi, 97-99 în bolile de inimă, 99-100

**890 Moartea celulară, HF şi (Continuare)**

necroză şi, 97, 98f

stimuli şi căi care mediază moartea miocitelor cardiace, în IC, 94-95

semnalizare adrenergică, 94-95

citokine proinflamatorii, 95

RAAS, 95

întindere, 94

terapeutică, traducere în, 99-100

Moartea celulară, rolul, 85

apoptoză, 86-90, 86t, 87f

autofagic, 93-94

autofagie, 93

Ca2+/proteaze, 92

caspaze, 87

calea ciclofilinei D/MPTP, calea receptorului morţii/RIP 91-92, calea extrinsecă 90-91, calea intrinsecă 87-88, 88

apoptoză, inhibitori ai, 90

Apoptoză indusă de stres ER, 89-90

evenimente mitocondriale, 88-89

evenimente postmitocondriale, 89 evenimente reticulului premitocondrial/endoplasmatic, 88 necroză, 86t, 90, 91f

Terapie celulară, pentru repararea şi regenerarea miocardului,

48-50, 49f

infarct cronic şi, 58-66, 64f-66f

controversa de, 49-50

MI şi, 50-58, 51f-53f

celule grefate, soarta, 55-58, 58f-59f

creșterea celulelor progenitoare, reglarea, 54-55, 56f-57f homing celule progenitoare, 50-52, 53f-54f

celule progenitoare derivate cardiomiocite, mecanica, 58, 60f-62f

nişe temporare, formarea de celule progenitoare 52-53, 54f-55f şi evenimente de fuziune, 63-66

Terapia celulară, la pacienţii cu IAM şi IC, 745-747, 746f Transplant celular, 243-244 strategii pentru, 745, 745t, 746f

Terapie pe bază de celule şi inginerie tisulară, 742 terapie celulară, la pacienţii cu IAM şi IC, 745-747, 746f

probleme, pentru bancă şi noptieră, 747

studii randomizate, cu celule de măduvă osoasă neselectate, 746, 747t

Transplantul de mioblast scheletic, 746 strategii de transplant de celule, 745, 745t, 746f provocări şi direcţii viitoare ale, 749-751, 751f concepte de, 742 ingineria ţesutului miocardic

principiile de bază ale, 748-749, 749f, 749t

experienta preclinica cu, 749, 750f, 750t celule donatoare potentiale, 742-745, 743t

celule progenitoare de cardiomiocite, 744-745, 744f cardiomiocite, 742-743

celule, fără capacitate de diferenţiere a cardiomiocitelor, 743-744

Respingere mediată celular, 793, 794t

Determinanţi celulari şi moleculari, ai disfuncţiei sistolice, 198-200

Baza celulara, pentru repararea si regenerarea miocardului. Vedea

Repararea si regenerarea miocardului, baza celulara pt

Aspecte biochimice şi moleculare celulare ale cardiomiopatiei hipertensive, 437

Determinanţi celulari, ai disfuncţiei sistolice, 198-200 Surse celulare, ai stresului oxidativ, 189-190, 189f-190f America Centrală şi de Sud

boala Chagas, 496-497

CVD în, 496

HF in, 496-497, 497f-498f

Integrarea şi interacţiunile centrale ale mecanismelor, ale sistemelor nervoase simpatic şi parasimpatic, 267-268

Mecanisme centrale, de testare la efort şi antrenament, în

HF, 841

Apneea centrală în somn (CSA), 482-483

transplant cardiac, 488-489 funcţia cardiopulmonară, optimizarea, 488-489 sistem de control cu feedback negativ, respiraţie periodică şi, 482-483

CPAP neinvaziv pentru, 489-490

OSA şi, 481, 481f

oxigen legat de, 489

mecanisme specifice de somn şi geneza, 483

Cerubidină. Vezi Daunorubicin

Cetuximab, 846t cGMP. Vezi Guanozin monofosfat ciclic boala Chagas, 467-468

în America Centrală şi de Sud, 496-497

cauze infecţioase ale, 379

Rigiditatea camerei, 218-219, 220f Camere, tromboză referitoare la, 754-755 Studiu CHARM-conservat. Vezi candesartan în studiul conservat privind insuficienţa cardiacă-Evaluarea reducerii mortalităţii şi morbidităţii (CHARM)

CHD. Vezi Boală coronariană Chemokine, 166

Radiografia toracică, 384-385, 506, 519-520, 520f-521f Respiraţia Cheyne-Stokes, istoricul şi redescoperirea, 477 CHF. Vezi Insuficienţă cardiacă cronică; Studiul CHF-STAT cu insuficienţă cardiacă congestivă, 777

Peptide natriuretice himerice: CD-NP, 297-298, 298f chinezi americani, HF in, 716

Insuficienţă aortică cronică, 445-446, 446f

Stenoza aortică cronică, 451

Insuficienţă cardiacă congestivă cronică, tratamentul chirurgical al, 802 cardiomiopatie ischemică, revascularizare coronariană pentru, 802-807

disfuncţie ventriculară stângă, chirurgie valvulară pt., 807-811

chirurgie de reconstrucţie a ventriculului stâng, 811-814 Insuficienţă cardiacă cronică (CHF), 73-77, 79-81, 158-159, 348-350, 755-757, 757f. Vezi şi semnalizarea receptorilor adrenergici, în CHF; Nutriţie şi compoziţie corporală, în CHF, modificări în; Circulaţia periferică şi disfuncţia celulelor endoteliale; Funcţia renală, modificări ale semnalizării receptorilor adrenergici în, 152, 158-159 Terapia cu blocante P în, 674

incidenţa de, 349

risc de viaţă de, 349-350, 351f

morbiditatea şi mortalitatea de, 350, 351f-352f

prevalenţa, 348-349, 350f, 350t troponina şi, 552

Activarea imună cronică, 334

Infarct cronic, terapie celulară şi, 58-66, 64f-66f

Managementul cronic al pacientului cu transplant cardiac, 793-798

Insuficienţă mitrală cronică, 449-450

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 869 Terapia dilatatoare inotropă parenterală cronică, 877-882 dovezi clinice împotriva, 879-880, 880t dovezi clinice în sprijinul, 877-879, 878t

Terapia inotropă parenterală cronică, 877

argumente împotriva, 877

argumente pentru, 877

Terapia parenterală cronică, rolul, 876-877

Terapia vasodilatatoare parenterală cronică, 880-882, 881t Insuficienţă mitrală primară cronică, 445, 450f Sindrom Churg-Strauss, 467-468

CIDS. Vezi Studiul canadian al defibrilatorului implantabil Cimetidine, 796t

Circulaţie. Vezi şi Circulaţia periferică şi disfuncţia celulelor endoteliale

forţe dinamice ale, 755-760 Tulburare circulatorie, 1-2, 2f-3f Factorul inflamator circulator, în testarea la efort şi antrenament, în HF, 841

Claritromicină, 796t

Căi de semnalizare clasice dependente de proteina G, 140 abordare Cleveland Clinic, to remodeling surgery, 812-813 Clinical assessment, of acute decompensation, 634, 635f Clinical consequences, of simpatic and parasimpathetic nervous systems, alterations in, 259-260 Clinical event for RCT committe5, 259-260

Farmacologia clinică, a terapiei P-blocante, în CHF, îmbunătăţiri în, 688-689

Proiectarea studiului clinic, în HF, 570

noi direcţii pentru, 591

abordări romane ale, 584-585, 586f

Clasificarea NYHA referitoare la, 572, 574 RCT

în context, al dezvoltării medicamentelor: studii tranzitorii, 582-584, 583t

Componente fundamentale ale, 570-576 aspecte operaţionale ale, 579-582, 579f în situaţii clinice specifice, 586-591

dimensiunea eşantionului şi puterea statistică, 576-578 analiza şi raportarea datelor, 577-578 probleme de publicare, 578, 579f Clock Drawing Test (CDT), 872 Clotrimazol, 796t

CMR. Vezi Rezonanţă magnetică cardiacă; Rezonanţa magnetică cardiovasculară

Cardiomiopatie cu cocaină, 377

Instrument de screening al abilităţilor cognitive (CASI), 872 Deficienţă cognitivă, cu IC, 867

evaluarea, 871-873

instrumente de screening pentru tulburări cognitive, 871-873, 872t recomandări pentru, 873

creier, modificări structurale şi funcţionale în, 868-869 cadrul conceptual al, 867-868, 868f factori şi covariate care contribuie la, 869-870 depresie, 869-870 respiraţie tulbure de somn, 869

direcţii viitoare pentru, 874

programe de interventie pentru, 873-874

mecanisme responsabile pentru, 868-869

Clasificarea NTHA referitoare la, 868-869, 873-874 prevalenţa, 867

auto-îngrijire, 870-871

diete cu conţinut scăzut de sodiu, 870-871 regim de medicamente, 870 monitorizarea simptomelor, 871 gestionarea greutăţii şi exerciţii fizice regulate, 871 colchicină, 796t

Defecte funcţionale comune, ale inimii în deficienţă, 32 Îngrijire comunitară, pentru decompensare acută, 647 Condiţii comorbide

cu transplant cardiac, 795-798, 797t

de HF, 505

Remodelarea compensatorie v. dezadaptativă, 242-243 Complicaţii ale terapiei cu dispozitive, în IC, 698, 698t Cadrul conceptual, deficienţă cognitivă, cu IC, 867-868, 868f

Boală cardiacă congenitală (CHD), IC la adulţi cu, 455 limitări ale efortului şi activare neurohormonală legate de, 461f

tratament medical al, 459-462, 460f-461f staţionar, 459-460 suport mecanic al, 461-462 ambulatoriu, 459, 462f terapie chirurgicală, 462 supraveghere, 460-461

rolul lui, 455-459, 456f

D-TGA, 457

fontan şi fiziologia ventriculului unic, 457-458, 458f

L-TGA, 456-457

ventricul drept sistemic, 456-457, 456f leziuni de supraîncărcare de volum, 458-459

Congestionare

şi presiuni de umplere, 636t, 636

şi supraîncărcare de volum, tratarea, 705

Insuficienţă cardiacă congestivă (CHF), 32-35, 37

în insuficienţa aortică, managementul, 446-448 evitarea, 446-447

în regurgitarea mitrală primară cronică, 445, 450f ameliorarea simptomelor de, 806

simptome de, 447, 447f

Presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP)

şi dispozitive de presiune pe două niveluri, 489

neinvaziv, 488-490

Performanţă contractilă, energetică şi, 114-115, 115f Proteine contractile, 238

proteoliza limitată a, 43-44

structura şi funcţia normală a, 38-39, 38f-39f

în reglare, a performanţei cardiace, 37-38 Contractilitate, 3-4. Vezi şi Cardiomiopatie catecolamine: contractilitate cardiomiocite/conexiune moarte; Anomalii contractile miocitelor

dependenţă de lungime a, 39

ventricular, 223

Controale, randomizare şi orbire, în RCT, 572-573 Centru de coordonare, pentru RCT, 580

BPOC. Vezi Boală pulmonară obstructivă cronică COPERNICUS. Vezi Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial

Studiul CORONA, 180-181

Anatomie coronariană şi viabilitatea miocardică, 520-521 Grefă de bypass coronarian (CABG), 806f, 803-807, 809, 811, 813

Boala coronariană (CAD)

acută, fiziopatologia, 356

ACS, 356

CAD subiacent, 356, 357t

cu diabet, 362-366

dispozitiv cardiac şi terapie cu valvă mitrală pentru, 366 pacient spitalizat, gestionarea imediată a, 363-366

opţiuni terapeutice pentru, 362-363

diastolic, 362

MI referitoare la, 355-358, 363, 365

Boala coronariană (CAD) (continuare)

prevalenţa, 355, 356f, 357t

semnificaţia prognostică a, 355

şi fracţie de ejecţie redusă, HF cronică, 356-362, 358f

disfuncţie endotelială, 360

vasoconstrictoare endoteliale, 360-362

vasodilatatoare endoteliale, 360 hibernare/asomare, 358-360, 359f-360f remodelare ventriculară stângă, 357-358, 358f ischemie miocardică, 358

Studiu de chirurgie a arterei coronariene (CASS), 803

Boala coronariană (CHD), 346-347, 440

Clasificarea NYHA referitoare la, 455-456, 456f, 458-459, 460f-461f

Microvascularizare coronariană, 241

Revascularizare coronariană

selecţia candidaţilor pentru, 803-805

pentru cardiomiopatie ischemică, 802-807

viabilitatea miocardică, 804-805

Plasarea sinusului coronarian sau a derivaţiei epicardice ventriculare stângi, terapia cu dispozitive referitoare la, 701

Corticosteroizi, 792

Consiliere. Consultaţi Educaţie şi consiliere, pentru pacient, familie, îngrijitor, în ambulatoriu

Coxsackie B (CVB), 465-467

CPAP. Consultaţi Presiune pozitivă continuă în căile respiratorii

CPC-uri. Vezi Celule progenitoare cardiace

CPET. Vezi Testul de efort cardiopulmonar

Proteina C reactivă (CRP), 549-551

biologia, 549

hsCRP

si dezvoltare viitoare, a HF, 549, 552t

și prognostic IC, 550, 555t-556t

iar pacientii cu risc ridicat, 549-550, 553t-554t

rezumatul, 551

Creatina, 112-114

kinaza, scăderea rezervei metabolice prin, 113

pierderea, 113-114, 114f

manipularea, 113, 113f

mecanism de preluare a, 112-113, 113f

căderea progresivă a, 112-114

Analiza spectrală încrucișată, 256-257

CRP. Vezi proteina C reactivă

CRS. Vezi Sistemul cardiorenal

CRT. Vezi Terapie de resincronizare cardiacă

CSA. Vezi Apnee centrală de somn

Peptidă natriuretică de tip C, 545

CVB. Vezi Coxsackie B

CVD. Vezi Boală cardiovasculară

Guanozin monofosfat ciclic (cGMP), 294-295 Calea ciclofilinei D/MPTP, 91-92
Ciclofosfamidă, 846-847, 846t

Căi de semnalizare a citokinelor, imunitate înnăscută, metabolism, diafonie între, 325-326

Citokine

impactul, 282

inflamator, metabolismul miocardic prin, 324-325

funcţia ventriculară stângă şi, 168-169, 168f

structura ventriculară stângă şi neurohormoni 169-172, 169b, 170f-171f, activare intracelulară şi, 77 proinflamatorii, 95

inflamator proinflamator și receptorii lor, biologia, 163-166, 164b

Proteine citoscheletice, 123-124, 126f, 238-239 Citoscheletul, 226, 228f

Medicamente citotoxice, 619-620

D

boala Danon, 425

Dasatinib, 848t

Analiza şi raportarea datelor, pentru RCT, 577-578

Comitetul de monitorizare a datelor şi siguranţei (DSMC), pentru RCT, 580-581

Daunorubicin (Cerubidine), 845

DCM. Vezi Cardiomiopatie dilatată

Moartea, a celulelor. Vezi Moartea celulară, HF şi; Moartea celulelor, rolul See Cell death

Legătura cu moartea. Vezi Cardiomiopatie catecolamine: contractilitate cardiomiocite/conexiune moarte; Hipertrofie patologică: conexiune creştere/moarte a cardiomiocitelor

Calea receptorului morţii/RIP, 90-91

Tromboză venoasă profundă (TVP), 759-760

14 puncte ale lui Deming, pentru transformare, 568b Date demografice, ale HF, 503-504

Contractilitate deprimată, 3-4

Fracţia de ejecţie deprimată, 535-537

Depresie, cu afectare cognitivă, 869-870 Metabolismul şi modificarea tulburărilor de Ca2+, în abundenţă de

Proteine reglatoare Ca2+, 36-44

proteine contractile, proteoliză limitată a, 43-44 dereglat Ca2+ ca cauză a efectului IC, 37-39 proteine sarcomice, mutaţii ale, 39-43, 40t Modele murine mutante Desmoplakin, 430-431, 431f Ţări în curs de dezvoltare, HF în, 495

Africa, 495-496

Asia, 497

America Centrală şi de Sud, 496-497, 497f-498f direcţii viitoare ale, 497-498, 499f, 499t

Programare dispozitiv, 694-695, 695t

Terapia cu dispozitiv, în HF, 694

pentru DCM, 813-814

diagnostic de, 702

stimulare antitahicardică, 694

complicaţii şi consimţământ informat pentru programarea dispozitivului 698, 698t, 694-695, 695t

şoc nepotrivit de la, 698

direcţii viitoare ale, 702-703

ICD-uri, elementele de bază ale, 694-698

FEVS referitor la, 697

Clasificarea NYHA referitoare la, 700-701 stimularea şi resincronizarea cardiacă, 698-702 consideraţii de bază ale, 698

candidatură pentru, 699-701, 699t, 700f-701f sinusul coronar sau plasarea derivaţiei epicardice ventriculare stângi, 701

disincronie mecanică, 698-699, 699t

consideraţii speciale ale, 701 SCD, 694, 695f

prevenirea primară a, 695-697, 696f-697f, 696t-697t prevenirea secundară a, 696t, 697-698

Dispozitive. Vezi şi Dispozitive de asistenţă ventriculară stângă; Dispozitiv de asistenţă ventriculară

presiune biliar, 489 înlocuire bioventriculară, 818-819 cardiacă, terapie cu valvă mitrală şi, 366 constrângere cardiacă, 244

Impella, 821-822, 823f cardiac implantabil, 388-389, 389f, 538-539 suport circulator mecanic, 392 servoventilaţie cu suport de presiune, 490 şi chirurgie, în RCT, 587-590, 591f

Dexrazoxan (Zinecard), 851-852

Dextro-transpunerea, a arterelor mari (D-TGA), 457 DHF. Vezi Insuficienţă cardiacă diastolică

Diabet

transplant de inimă cu, 324-325 cu IC, 610-611, 613-615, 614f-615f

CAD cu, 362-366

conducerea, 414-415

remodelare metabolică în, 321-324

Diabet zaharat. Vezi Cardiomiopatie diabetică

Cardiomiopatie diabetică, 381

HS ca urmare a, 408

caracteristici clinice ale, 414

diabet, managementul, cu IC, 414-415 disfuncţie diastolică şi, 414 epidemiologia, 408-416, 409f manifestări funcţionale şi morfologice ale, 413-414

direcţii viitoare ale, 415-416

IC, managementul, cu diabet, 414 ca mecanism, al simptomelor IC, 414 afectare miocardică, mecanisme, 408-413, 409f Microvasculopatia diabetică, 412-413

Diacilglicerol, 153-154

Diagnostic, de DHF, 214-215

Ţinte diagnostice şi terapeutice, remodelarea ECM miocardică referitoare la, 80-81, 80t

Evaluarea diagnostică, a DCM, 384-393 teste de laborator, 384-386

monitorizare electrocardiografică ambulatorie (Holter), 385

BNP, 384

cateterism cardiac, 386

radiografia toracică, 384-385

CMR, 386, 387f

ECG, 385

ecocardiografie, 385 biopsie endomiocardică, 386 iniţială, 384-386

tehnici cu radionuclizi, 385-386, 386f semnal mediu ECG, 385

Evaluarea diagnostică a agenţilor modificatori de lipide DCM (Continuare), 390-393

ADHF, tratamentul, 392 anemiei, tratamentul, 392 antrenament, 392 terapie genică, 392

GH, 391-392 imunosupresie şi imunomodulare, 390-391, 391f

dispozitive mecanice de sprijin circulator, 392

PUFA, 390, 391f statine, 390 tratament chirurgical, 392-393 vitamine, suplimente nutritive, 392 strategii de tratament pentru, 386-390, 387t

dispozitive implantabile pentru terapie antiaritmică, 388-389, 389f

anticoagulante, 390 terapie de resincronizare cardiacă, 389-390 terapie medicală antiaritmică, 389 terapie medicală standard, 387-388

Diagnostice, de terapie cu dispozitive, în IC, 702 Dializă şi ultrafiltrare, 655-656

Diafragma şi muşchiul respirator, 305-308 Modificări histochimice diafragmatice, 306-307, 307f Alterări ale muşchilor diafragmatici. Vezi Alterări ale muşchilor scheletici şi diafragmatici

IC diastolică şi sistolică, 610-611, 612f

Disfuncţie diastolică

DHF v., 213, 214t

identificarea presiunilor de umplere a ventriculului stâng crescute şi, 535-537, 536f-537f

Funcţia diastolică, mecanismele, 224-229, 226b Insuficienţă cardiacă diastolică (DHF), 213, 437, 704

definiţii ale, 213-214

disfuncţie diastolică v., 213, 214t

HFPEF v., 214, 214f

diagnostic de, 214-215

Societatea Europeană de Criterii de Diagnostic Cardiologie, 214

Lahey Clinic Criteria, 214-215, 214t peptide natriuretice utilizate în, 215 funcţia diastolică, mecanismele, 224-229, 226b măsurare, a funcţiei diastolice la pacienţii cu, 215-222, 215t

cuantificare in vitro a, 221-222

cuantificare in vivo, a funcţiei diastolice a camerei ventriculare stângi, 215-221

măsurarea, a proprietăţilor sistolice, la pacienţii cu, 222-224, 223f

modificări structurale, la pacienţii cu, 224, 225f Insuficienţă cardiacă diastolică (IC), CAD şi, 362 Aspirație diastolică, țintirea, 713 Digoxină, 708-709, 724, 769, 773

Cardiomiopatie dilatată (DCM), 79-80, 205, 208, 372, 421, 421f

în Africa, 495-496

cauze ale, 373t recunoaşterea clinică a, 384-393 definiţia, 372, 373t terapii cu dispozitive pentru, 813-814

Acorn Corcap, 813-814, 813f

Myocor Myosplint, 814, 814f evaluare diagnostică pentru, 384-393 epidemiologia, 372-373 cardiomiopatie genetică referitoare la genetica clinică a, 421 genetica moleculară a, 421, 421t

HCM referitor la, 397

IC ca urmare a, 372, 373t istoria naturală a, 373, 374f, 374b fiziopatologie a, 374-384, 375f prognostic nefavorabil pentru, 374b intervenţie chirurgicală de remodelare în, 813 miocardită virală şi nonviră legată de 4747465, 4747465

Diltiazem, 796t

Prevenirea bolilor, în IC, 610, 611f

retenţia de lichide distinsă de anomalii, în performanţa ventriculară, 610-621

boala aterosclerotică şi IC, 615

BPOC şi IC, 618, 618f diabet zaharat şi IC, 610-611, 613-615, 614f-615f

IC indusă de medicamente, 619-621, 619b-620b hipertensiune arterială şi IC, 612-613, 613f-614f sindrom metabolic şi IC, 615-616, 616f

**892 Prevenirea bolilor, în IC (Continuare) obezitate şi IC, 616-618, 617f artrita reumatoidă şi IC, 618-619**

direcţii viitoare ale, 611-621

Severitatea bolii şi efectul medicamentului, al RAAS, 663t, 668

Proteine de disc, asociate membranei şi intercalculate, 239

Dereglarea echilibrului fluidelor, 3

Diureza

amploarea, 652, 652f natriureză şi, 729 riscuri cu, 652-653, 653f

Diuretice

HFPEF referitoare la, 705 tipuri de, 650-651 ser fiziologic hipertonic, 650 buclă, 650 spironolactonă, 651 tiazidă, 650-651

ADN, 5, 8, 11, 20, 626

Dobutamina, 460, 643

Docetaxel, 846t, 847

Dofetilide, 472, 768

Donator, pentru transplant cardiac, 790

Celule donatoare, potenţial, 742-745, 743t

Dopamină, 460, 643

Agenţi dopaminergici, 655

Procedura Dor, pentru chirurgie de remodelare, 812, 812f

Interval de doză şi obiective, în studii de tranziţie, 583-584 Recomandări de dozare, pentru RAAS, 669-670, 670t-671t Doxorubicină (Adriamycin), 845-846, 846f, 846t Dronedarona, 768

Terapie medicamentoasă, antiaritmic, 781-782

Răspunsul la tratamentul drogurilor, de către minorităţile rasiale şi etnice, 717-719

IC indusă de medicamente, 619-621, medicamente citotoxice 619b-620b, 619-620

AINS, 620-621 agenţi recreativi, efecte cardiotoxice ale, 621 tiazolidindione, 621

trastuzumab, 620

Droguri. Vezi, de asemenea, administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene, aspecte practice ale, 601 antihipertensiv, pentru cardiomiopatie hipertensivă, efecte ale, 439f, 440-441

ca cauză a aritmiilor ventriculare, 773 dezvoltarea, RCT-uri referitoare la, 582-584, 583t pentru controlul frecvenţei, 769, 771 pentru controlul ritmului, în IC, 767-771 terapie cu, aspecte practice ale, 601, 601f rhythmias, ventriculare 7373

DSMC. Vezi Comitetul de monitorizare a datelor şi siguranţei, pentru RCT

D-TGA. Vezi Dextro-transpunerea, a arterelor mari

Tehnici de imagistică dual ă, utilizarea, 541

DVT. Vezi Tromboză venoasă profundă

Expresie disfuncţională a genelor şi proteinelor, inversarea, 828-829

Dispneea, 514-516 mecanisme ale, 306, 306f paroxistic nocturn, 487

Ca2+ dereglat, ca cauză a efectului IC, 37-39 performanţa cardiacă, proteinele contractile în reglarea, 37-38

dependenţa de lungime a contractilităţii, 39 structura şi funcţia normală a proteinei contractile, 38-39, 38f-39f

Dissincronie mecanică, 698-699, 699t şi resincronizare, efecte sistolice ale, 208, 209f

E

Remodelarea ventriculară stângă postinfarct precoce, 233-235, 234f după IM, magnitudine, 233-235, 234f

ECG. Vezi Electrocardiografie

Ecocardiografie, 245-246

pentru imagistica cardiacă, 526, 527f, 528-529, 531-536, 533t, 538-539

pentru DCM, 385

pentru HF, 519-520, 520f-521f urmărire bazată pe speckle, 539, 540f-541f tridimensional, 526-527, 539f

PET bazat pe ecocardiografie cu imagistica de perfuzie miocardică, 527

SPECT controlat de ecocardiografie cu imagistica de perfuzie miocardică, 527

ECM. Vezi Matrice extracelulară; ECM miocardică

ECMO. Vezi Oxigenarea extracorporeală a membranei

Economie, din MCS, 829

Educaţie şi consiliere, pentru pacient, familie, îngrijitor, în regim ambulatoriu, 861

Echipa de asistent medical-medic de practică avansată, îngrijire oferită de, 864

continutul, 861-863, 862b

supraîncărcare cu lichide, atenţie timpurie la, 864 strategii de schimbare a comportamentului de sănătate, 863, 864b profesionişti din domeniul sănătăţii, acces sporit la, 864 terapie medicală, optimizare, 863 metode de, 862

medici şi agenţii, coordonare cu, 864 stil de, 862-863

sincronizarea, setarea şi forma, 863

urmărire vigilentă pentru, 864

Eficacitate

dincolo, 600

în context mai larg, 599-600 de obiective studiate, 599-600 pozitivitate sau negativitate, grad de, 600

Persoane vârstnice, IC în, 716, 719-722 caracteristici clinice ale, 719-720 fiziopatologia, 720-721, 721t terapie pentru, 722

Evaluare electrocardiografică: ECG, 518-519 Electrocardiografie (ECG), 385, 506, 518-519 Anomalii electrolitice, aritmii ventriculare cauzate de, 773

Anomalii electromecanice ale miocitelor defectuoase, 32

Disfuncţie electromecanică, cauze dependente de calciu ale, 33-35, 34f

Ellence. Vezi Epirubicin

EMMPRIN. Vezi proteina inductora a metaloproteinazei matricei extracelulare

Enalapril, 663-664

Enbrel. Vezi Etanercept

Leziuni endocardice, 754-755

Cauze endocrine şi metabolice, de cardiomiopatie, 380-382

Inhibarea MMPs endogene, 77-78

Biopsie endomiocardică

pentru DCM, 386

pentru HF, 507, 522-523, 523t

pentru miocardită, 469-470, 469t, 470f, 471t

Disfuncţia celulelor endoteliale. Vezi Circulaţia periferică şi disfuncţia celulelor endoteliale

Disfuncţia endotelială, 360, 840 inflamaţie, stres oxidativ, reoxigenare şi hipoxie şi specii reactive de oxigen, 484 ca mecanism, de testare şi antrenament la efort, în HF, 837, 840

implicaţii prognostice ale, 287, 287f

Funcţia endotelială

activitatea fizică pentru, 285, 285f efectul mediatorilor proinflamatori asupra, 172

Vasoconstrictoare endoteliale, 360-362 manifestări clinice ale, 361-362 reinfarct, 361

SCD, 361-362, 361f

Vasodilatatoare endoteliale, 360

Antagonişti ai endotelinei, 709, 728

Receptorii endotelinei-1, 153-154

Disfuncţia vasodilatatorului endoteliului, mecanismele, 281-286, 282b

Vasodilataţia dependentă de endoteliu, alterarea, 280-281, 281f

Puncte finale

sau comitetul de evenimente clinice, pentru RCT, 581

în RCT, 573-576

studiat, 599-600

surogat, remodelare ventriculară ca, 245-247 în studii de tranziție, 583-584

Energetică, 224

cauze şi consecinţe ale: performanţei energetice şi contractile, 114-115, 115f

inimă defectuoasă

ATP şi, 104-112, 107f

creatină şi, 112-114

intervenţii referitoare la, 115-116

de inimă normală, 103-104, 104f

a inimii normale, sinteza ATP legată de, 103-104, 104f prin glicoliză, 104, 106f

în mitocondrii, 103-104, 105f, 109-110 prin reacţii de fosfotransfer, 104, 107f

Foamete de energie, 3

Transfer de energie, în inimă, 313-314, 314f-315f Forme dependente de energie, ale HCM, 425-426

Celulele grefate, soarta, 55-58, 58f-59f Tranziţie epidemiologică, 495 Epidemiologie

din DCM, 372-373

de cardiomiopatie diabetică, 408-416, 409f

de cardiomiopatie ischemică, 802-803

a obezității, IC referitoare la, 347, 348f Epidemiologie, a IC, 346, 347f, 704

acută, 351

cronică, 348-350 incidență a, 349 risc pe parcursul vieții, 349-350, 351f morbiditate și mortalitate a, 350, 351f-352f prevalență a, 348-349, 350f, 350t

direcții viitoare ale, 352

Evaluare HF, abordări moleculare pentru, 353

Genomica HF, investigarea, 352-353 Predicția riscului IC, biomarkeri pentru, 352 cu hipertensiune arterială, 346-347, 435-443, 436f interpretarea evaluărilor, dificultatea, 352 factori de risc pentru, 346, 347t stadiul D, 351

modificări structurale și/sau funcționale referitoare la, 347-348

disfuncție asimptomatică a VS, 348 modificări structurale VS, 347-348 remodelare ventriculară, screening pentru, 348 Epigenetică, 5

Epinefrină și norepinefrină, 644 Epirubicin (Ellence), 845-846, 846t ER apoptoză indusă de stres, 89-90 Activare Ergoreflex, 837

Erlotinib, 848t Eritromicină, 796t ESENȚIAL. Vezi Studii de terapie orală cu enoximone în insuficiența cardiacă avansată

Etanercept (Enbrel), 174-176

Minorități etnice. Vezi Minorități rasiale și etnice, HF în Criteriile de Diagnostic ale Societății Europene de Cardiologie, pentru DHF, 214

Medicina bazată pe dovezi, rolul, 595

Presiune intratoracică negativă exagerată, 485, 485f Cuplaj excitație-contracție, 32, 122-123, 125f-126f, 303-305

Reflexe excitatorii

provenite din rinichi, 267

provenind din SM, 267

Exercita. A se vedea, de asemenea, capacitatea de testare a efortului cardiopulmonar și simptomele, efectul terapiei p-blocante asupra, 679, 680f

îmbunătăţirea, 841 intoleranţa la, mecanismele, 834-837 limitări ale şi activarea neurohormonală, CHD referitoare la, 461f

Clasificarea NYHA referitoare la, 837, 839, 842 sistemele nervoase simpatice şi parasimpatice, modificări ale, referitoare la, 259, 260f

şi managementul greutăţii, pentru tulburări cognitive, cu IC, 871

Teste de efort şi antrenament, în HF, 506, 834 abordare, pentru remodelare inversă, 244-245 cardiopulmonar, 521-522, 522f, 522t, 837-839, 838b măsuri de prognostic derivate din, 838-839 utilizări de specialitate 839

pentru DCM, 392

funcţional, 837-839

direcţii viitoare pentru, 842

mecanisme de intoleranţă la efort, 834-837 flux sanguin, 835-836 cardiovascular, 834-836, 835f disfuncţie endotelială, 837 activare ergoreflex, 837 modificări intrinseci ale muşchilor scheletici, 836-837 factori periferici ai, 83835

6 minute de mers pe jos, 837-838

terapeutice, 839-842 fiziologie cardiorespiratorie şi exerciţiu, 840, 840t mecanisme centrale: debit cardiac, 841 factori inflamatori circulatori, 841 rezultate clinice ale, 841, 842f disfuncţie endotelială, 840 îmbunătăţirea exerciţiului, 841 HF-ACTION, 841 schelet intrinsec caracteristici musculare, efecte asupra, 840-841

activare neurohormonală, 840 beneficii fiziologice, 839

Matrice extracelulară (ECM), 73, 224, 226-229, 228f-229f

Proteina inductoare a metaloproteinazei matricei extracelulare (EMMPRIN), 77

Degradarea proteolitică a matricei extracelulare: MMP, activare 75-80, 77

inhibarea MMPs endogene, 77-78

polimorfisme ale genelor, 76-77, 77t

remodelarea miocardică şi, 78-80 neurohormoni/citokine/activare intracelulară, 77 reglarea transcripţională a, 76, 76f

Remodelarea matricei extracelulare, 239-240, 240f Oxigenare cu membrană extracorporală (ECMO), 460, 472 Calea extrinsecă, 87-88

F

boala Fabry, 424-425

Activarea FAK şi PYK2, 141-142

Cardiomiopatie familială, 375

Membrii familiei şi îngrijitorii, educaţia, 861

Ţesut gras, 336-337

Oboseala, 516

Metaboliţi ai acizilor graşi şi glucoză, supravieţuirea programată a morţii celulare până la 325

Hrănirea, reglementarea, 332-334, 333f

Felodipină, 796t

FFA-uri. Vezi Acizi graşi liberi

Fibroză, miocardică, 124-127, 127f, 240-241

Presiuni de umplere

şi debitul cardiac, tehnici neinvazive, pentru monitorizarea, 641

şi aglomeraţie, 635f, 636

nivelul optim de, 635f, 636-637, 637f

Supraîncărcare cu lichid, atenţie timpurie la, 864

Retenţia de lichide distinsă de anomalii, în performanţa ventriculară, 610-621

Urmărire şi aderenţă, în RCT, 573

Fontan şi fiziologia ventriculului unic, 457-458, 458f Curba Frank-Starling, 3, 204-205, 834

Acizi graşi liberi (FFA), 731-732, 738

Insuficienţă mitrală funcţională, 807-808

Evenimente de fuziune, celule progenitoare şi, 63-66

G

Receptori cuplaţi cu proteina G (GPCR), 139-140

proteine G, 145, 153-154

adenilil ciclază şi, 159

Ganciclovir, 796t

Neurotransmisia ganglionară, 268

Hipertrofie Gaq şi P13K/Akt, diafonie între, 20-23, 21f

Proteina de legare GATA 4 (GATA4), 8, 20, 57

GATA4. Vezi proteina de legare GATA 4

Gefitinib, 848t

Gen şi apnee în somn, în insuficienţa cardiacă sistolica, 481-482, 482f

Exprimarea genelor

**P-AR, regulament de, 157-158**

miocit, 121-122, 125f, 125t

regulament al, 112

Polimorfisme ale genelor, 76-77, 77t

Terapia genică, 733-735, 734f

pentru DCM, 392

Evaluarea cognitivă de către medicul generalist (GPCOG), 873

Factori genetici şi rasiali, RAAS referitoare la, 669

Baza genetică

de ARVC, 429, 430t

din RCM, 428-429

Cardiomiopatie genetică, IC ca urmare a, 419

DCM, 421, 421f

genetica clinică a, 421

genetica moleculară a, 421, 421t

direcţii viitoare ale, 431-432

HCM, 424-425

AMP-K, 425

forme dependente de energie ale, 425-426 forme infiltrative ale, 424-425

structură cardiacă normală, 419-421, 420f

tulburări de suprapunere, 426-431

ARVC, 429-431, 429f

LVNC, 426-428, 427f

RCM, 428-429, 428f

Cardiomiopatii legate de X, 421-424 genele cardiomiopatiei şi miopatiei scheletice se suprapun, 423-424

XLCM, 421-423

Evaluare genetică, 523

Screening genetic, 401-403

Genetica

de LVNC, 427 molecular

de cardiomiopatie, 421, 421t

din HCM, 403

Studii de asociere în funcţie de genom, 631 Analiza genomică, 319-320, 319t

Genomica, 4

investigarea, 352-353 rasă, HF şi, 630-631 terapeutice şi, 627, 627f, 628t

Procesul GESICA, 777

GFR. Vezi rata de filtrare glomerulară

GH. Vezi Hormonul de creştere

Ghrelin, 334

Structura şi funcţia globală, modificări în, 241, 242f Rata de filtrare glomerulară (GFR), 291, 729

GLP-1. Vezi Glucagon-like peptide-1 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), 738

Glucoză şi metaboliţi ai acizilor graşi, supravieţuirea programată a morţii celulare până la 325

Absorbţia şi utilizarea glucozei, modificări ale, 108-109, 108t, 109f scăderea rezervei metabolice prin glicoliză, 108-109 metabolism, manipularea, 109

Glutation, 186

Boli de depozitare a glicogenului, 401 Glicoliza, 104, 106f, 108-109

GMP, ciclic, axa cardiorenală şi, 294, 294f

GPCOG. A se vedea Evaluarea medicului generalist a cogniţiei GPCR. Vezi receptorii cuplati cu proteine G Gq/fosfolipaza/protein kinaza C, 16f, 17

Factori de creştere

efecte autocrine/paracrine, ale neurohormonilor şi, 15-16

non-IGF, în hipertrofie, 22-23, 22f

Hormon de creştere (GH), 334-335 pentru DCM, 391-392 deficit de, 382

Orientări. Vezi Ghiduri practice, pentru terapia P-blocante, în CHF; Ghid de practică, pentru practica cardiovasculară, implicaţii ale; Ghiduri de practică, pentru HF, dezvoltarea şi implementarea

H

Harvey, William, 1-2, 2f

Reglarea transcripţională mediată de HAT/HDAC prin MEF2/CAMTA, 20

PĂLĂRII. Vezi histona acetiltransferaze

HCM. Vezi Cardiomiopatie hipertrofică

HDAC-uri. Vezi histon deacetilaze

Model de furnizare a asistenţei medicale, tradiţional, eşec, 856 Calitatea vieţii legate de sănătate (HRQL), 867-868

Boli de inimă, moarte celulară în, 99-100

Insuficienţă cardiacă (IC). Vezi şi Insuficienţă cardiacă cronică; Insuficienţă cardiacă congestivă; Epidemiologia, a IC; Inimi cu defecţiune acută, 351 adrenomedulină şi, 548 la adulţi, cu CHD, 455 biomarkeri în, 545-556 cardiomiopatie şi, aritmii în, 765 design de studii clinice în, 570 tulburări cognitive cu, 867 drept consecinţă

din DCM, 372, 373t

de cardiomiopatie diabetică, 408

de cardiomiopatie genetică, 419

de hipertensiune arterială, 435

de cardiomiopatie hipertensivă, 438 de tulburări de respiraţie în somn, 477 de boli valvulare ale inimii, 445 de miocardită virală şi nonvirală, 465 în ţările în curs de dezvoltare, 495 terapie cu dispozitive în, 694 diabet, hipertensiune arterială şi, 438, 441-443, prevenirea bolilor, prevenirea bolilor, cauzată de regulat, 441-443. de efect al, 37-39 bază energetică pentru, 103 cu afectarea funcţiei sistolice, 257-259 indicaţii pentru polisomnografie în, 487-488 boala cardiacă ischemică şi, 355 în stadiu tardiv, managementul, 876 cu malignitate, managementul, 845 managementul, pentru diabetul miocardic583414 şi, 554 în ambulatoriu, gestionarea, 854 farmacogenomică în, 626

Insuficienţă cardiacă (IC) (Continuare)

orientări practice pentru, dezvoltarea şi implementarea, 594

cu funcţia sistolica păstrată, 257-259

prognostic pentru, clasificarea NYHA referitoare la, 501-502, 505, 507-508

prognosticul pacienţilor cu, 501, 502b

modificări SM şi, 300

în populaţii speciale: minorităţi rasiale şi etnice, persoane în vârstă şi femei, 716

receptor ST2 şi, 549, 550f

etapa D, 351

baza structurală a, 242, 242f

tratamentul de

strategii emergente în, 728

Clasificarea NYHA referitoare la, 731-732, 735-737 remodelarea ventriculară, ca efect surogat în, 245-247

Insuficienţă cardiacă (IC), evaluare clinică a, 511 direcţii viitoare pentru, 523 laborator, 518-523, 519t

evaluare biochimică: testarea biomarkerului, 517f-520f, 518

evaluare electrocardiografică: ECG, 518-519 evaluare funcţională: test de efort cardiopulmonar, 521-522, 522f, 522t

evaluare genetică, 523

evaluare hemodinamică: cateterism cardiac, 522 evaluare histologică: biopsie endomiocardică, 522-523, 523t

evaluarea ischemică: viabilitatea miocardică şi anatomia coronariană, 520-521

evaluare morfologică: radiografie toracică, ecocardiografie, RMN, 519-520, 520f-521f

istoric medical, 511-516, 512f-513f, 512t, 514t-515t, 515b

dispnee, 514-516

oboseală, 516

alte simptome, 516

examenul fizic, 516-518

caşexie, 518

inspecţia generală, 516-517

debit cardiac scăzut, 518

starea volumului, evaluarea, 517-518

Insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie conservată (HFPEF),

213-214, 687-688

DHF v., 214, 214f

epidemiologia, 704

viitoare modalitati de terapie in, 710-713

produse finale de glicaţie avansată, 711

aspiraţie diastolică, ţintirea, 713

agenţi lusitropi, 711-712

OSA, 712

stimulatoare cardiace, 712-713

hipertensiune arterială rezistentă, tratament cu dispozitive, 713 inhibiţie selectivă a fosfodiesterazei de tip 5, 710-711

recomandări pentru managementul, 709-710 tratamentul, 704

pe baza fiziopatologiei, 704

hipertensiune arterială, 705-709

supraîncărcare de volum şi aglomeraţie, 705

Creşterea inimii, normală, semnalizare moleculară a, 9-10, 10f Studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace (HOPE), 441 Variabilitatea ritmului cardiac, 256

contribuţii parasimpatice şi simpatice la, 259 Transplantul cardiac, 725, 725f, 725t

HeartMate II LVAD, 826-827, 827f

HeartMate III, 830

HeartMate XVE LVAD, 825-826, 826f

Cauze hematologice, de cardiomiopatie, 383 Hemocromatoză, 383

Consecinţe hemodinamice, ale fibrilaţiei atriale, 765-766 Efecte hemodinamice, ale RAAS, 659-660, 660f Evaluare hemodinamică: cateterism cardiac, 522 Monitorizare hemodinamică, directă, 639-641

linia de referinţă pentru, 639t, 640, 640b

pentru şoc cardiogen, 639-640

invaziv, 640-641

terapie croitorie si, 638t, 640

Profiluri hemodinamice, de decompensare acută, recunoaşterea, 634-636, 635f, 636t

Hemodinamica

anormal, 3

şi performanţă ventriculară, pentru IC, 505-506 Hemostază, tromboză şi, 753-754, 754f

Heparina, 753

**894 HF- Vezi Insuficienţă cardiacă**

HF-ACŢIUNE. Consultaţi Insuficienţa cardiacă şi un studiu controlat care investighează rezultatele antrenamentului cu exerciţii fizice

Eu HFNEF. Vezi Insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie normală

I HFPEF. Vezi Insuficienţă cardiacă cu fracţiune de ejecţie conservată

Eu HFREF. Vezi Insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă

Hibernare/asomare, 358-360, 359f-360f implicaţii clinice ale, diagnosticul 360 de, 358-360

Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (hsCRP) şi dezvoltarea viitoare, a prognosticului IC, 549, 552t şi IC, 550, 555t-556t şi pacienţii cu risc ridicat, 549-550, 553t-554t

Hispanici, HF în, 716-717

Evaluare histologică: biopsie endomiocardică, 522-523, 523t

Histone acetiltransferaze (HAT), 20

Histone deacetilaze (HDAC), 20

Caracteristici histopatologice, ale HCM, 397, 398f Note istorice, despre terapia p-blocante, în CHF, 674-675, 675f

Studiul HOPE. A se vedea studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace

externare din spital, planificare pentru, 645-647, 645t curs de grafic pentru, 646-647 regim oral, proiectarea, 645-646 educarea pacientului, 646

Spitalizare, pentru decompensare acută, agenţi specifici în perioada, 641-644

Pacient spitalizat, management imediat al, 363-366 HOT Trial. Consultaţi Studiul de tratament optim al hipertensiunii HRQL. Vezi calitatea vieţii legată de sănătate hsCRP. Vezi Proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate Insuficienţă cardiacă umană, stres oxidativ în, 192-193 Principii umaniste critice, pentru dezvoltarea ghidurilor, 608b

Oameni, activitate în sistemele nervoase simpatice şi parasimpatice referitoare la, 254-257, 255f

P-blocante hidrofile v. lipofile, 677 Stare hiperadrenergică, de IC, crescută de apnee în somn, 485

Hipercoagulabilitate, 755, 755f

Hiperglicemie, 408-412 Hiperinsulinemie, 412, 412f Hiperlipidemie, 796-797 Hiperplazie, miocite, 237-239 Miocardită de hipersensibilitate, 379

Hipertensiune arterială, 796

ALLHAT, 442-443, 442f

Studiu păstrat CHARM, 441-442 definiţia, 435

epidemiologia, HF referitoare la, 346-347, 435-443, 436f HF şi, 612-613, 613f-614f

diabet şi, 438, 441-443

HF ca urmare a, 435

cu HFPEF, tratament pentru, 705-709 p-blocante, 705-706 digoxină, 708-709 antagonişti ai endotelinei, 709 blocaj renină-angiotensină-aldosteron, 706-708, 707t, 708f-710tf

Studiul HOPE, 441

Proces HOT, 441

Studiul I-PRESERVE, 441f, 442 efecte mecanice ale, asupra ventriculului stâng, 436-437 ischemie miocardică, CAD şi, 438 cardiomiopatie pluricauzală şi, 438 rezistent, tratament cu dispozitive, 713

SHEP şi SYS-EUR, 441

Procesul VALIDD, 442, 442f

Studiu privind tratamentul optim al hipertensiunii arteriale (HOT), 441

Cardiomiopatie hipertensivă medicamente antihipertensive, pentru, efectele, 439f, 440-441 aspectele biochimice şi moleculare celulare ale, 437 prezentarea clinică a, 437-438

HF in, 438

cu funcţie sistolică păstrată, 438 prevenirea şi tratamentul, 438-439, 439f, 439t LVH, 437

fiziopatologia, 436-437 prevenirea şi tratamentul, 438

Hipertiroidism, 381

Soluţie salină hipertonică, 650

Cardiomiopatie hipertrofică (HCM)

ICD-uri utilizate pentru, 782-783

cu tahiaritmii ventriculare, tratamentul, 783-784

Cardiomiopatie hipertrofică (HCM), IC ca urmare a, 395-407

cauze ale, 401f

definiţia, 395

cardiomiopatie genetică referitoare la, 424-425 managementul pacienţilor cu, 401-404 terapii experimentale, 404 screening genetic, 401-403 tratament farmacologic, 403 SCD, risc de, 397b, 403 miectomie chirurgicală şi ablaţie septală pe bază de cateter, 403-40440

genetica moleculară a, 403 gene cauzale, 398-399 gene modificatoare, 399

patogeneza, 399-401, 402f fenotip cardiac, în HCM, determinanţi ai, 400, 400f

Fenocopie HCM, 400-401, 401t manifestări fenotipice ale, 396-397, 402f prezentare clinică, 396 caracteristici histopatologice, 397, 398f caracteristici morfologice şi funcţionale, 397 SCD în HCM, 396-397b,

prevalenţa, 396

Cardiomiopatie hipertrofică (HCM) fenocopie, 400-401, 401t

Hipertrofie. Vezi şi Hipertrofie cardiacă; Hipertrofie patologică: conexiune creştere/moarte a cardiomiocitelor; Hipertrofie de suprasarcină de presiune

senzori biochimici pentru, integrine ca, 15-16, 15f dilatare v., 2-3

ventricular stâng, remodelare ECM miocardică în, 75, 75f dezadaptativ, 4

MMP-uri în, 78-79, 78f

miocit, 235-237, 235f-236f

de la suprasarcina de presiune, 320-321

Semnalizarea hipertrofiei, activarea neurohormonală a, 16-17, 16f

Hipocapnie, 484

Hipopneea, definiţii ale, 477-479, 478f-480f

Ipoteza, proiectarea studiului şi RCTS, 570-572, 571f Hipotiroidism, 381-382

Hipoxie, 55f miocard legat de, 484 vasoconstricţie arteriolară pulmonară şi, 484 şi reoxigenare, specii reactive de oxigen, stres oxidativ, inflamaţie şi disfuncţie endotelială, 484

eu

IABP. Vezi Pompă cu balon intra-aortic

ICD-uri. Vezi Defibrilatoare-cardioverter implantabile

Idamicină. Vezi Idarubicin

Idarubicin (Idamicină), 845-846, 846t

DCM idiopatic, 375

Ifosfamidă, 846t, 847

IGF-1. Vezi factor de creştere asemănător insulinei

Imagistica. Vezi şi Imagistica prin rezonanţă magnetică radionucleară, 317-318, 318f
Doppler tisular, 204, 217

Imatinib, 846t, 848t, 849-850, 850f

Imunoglobulină, intravenoasă, 178-179 Imunomodulare, 390-391, 391f, 473-474 Agenţi imunomodulatori, 732-733 Strategii imunomodulatoare, 178

Terapie imunomodulatoare, 473-474 Imunodepresie, 390-391, 391f, 473-474
Imunodepresie, cu transplant cardiac, 791-793

Funcţie sistolică afectată, IC cu, 257-259 modificări parasimpatice, 257-259 contribuţii parasimpatice şi simpatice, la variabilitatea frecvenţei cardiace, 259

funcţia sistolică păstrată, IC cu, 257-259 activare simpatică, 257-259, 257f-258f

Dispozitive Impella, 821-822, 823f

Dispozitive cardiace implantabile, 538-539 terapie antiaritmică, 388-389, 389f

Cardioverter-defibrilatoare implantabile (ICD), 694-698, 725, 778-780

IMR. Vezi Insuficienţă mitrală ischemică

Cuantificare in vitro, a funcţiei diastolice, relaxare 221-222, 221, 221f

rigiditate vâscoelastică, 221-222, 222f

Funcţia cardiacă in vivo v. contractilitatea muşchilor şi miocitelor in vitro, 32

Cuantificare in vivo, a funcţiei diastolice a camerei ventriculare stângi, 215-221

recul/aspirare, 216, 218f

relaxare, 215-216

auxotonic, 217, 219f

izovolumic, 216, 216f-217f

rigiditate, 218

camera, 218-219, 220f

miocardic, 219-221

Şoc nepotrivit, de la terapia cu dispozitiv, 698

Terapia de inducţie, în perioada perioperatorie, 792

Infecţie, cu transplant cardiac, 794-795, 795t-796t

Cauze infecţioase ale cardiomiopatiei induse de inflamaţie, 378-379

Forme infiltrative, ale HCM, 424-425

boala Danon, 425

boala Fabry, 424-425

boala Pompe, 424

Inflamaţie

markeri de, 549-551, 551f

stres oxidativ, reoxigenare şi hipoxie, specii reactive de oxigen şi disfuncţie endotelială, 484
Cardiomiopatie indusă de inflamaţie, 378-384 cauze infecţioase ale, 378-379

SIDA, 378-379, 378f

boala Chagas, 379

cardiomiopatie virală, 378 cauze neinfecţioase ale, 379-380

miocardită de hipersensibilitate, 379

boala Kawasaki, 380

cardiomiopatie peripartum, 378f, 380 artrita reumatoidă, 380 sclerodermie, 379-380

SLE, 379

Citokine inflamatorii, metabolismul miocardic prin, 324-325

Markeri inflamatori, pentru IC, 507

Mediatori inflamatori, activarea, 163 perspective viitoare ale, 181-182 citokine inflamatorii proinflamatorii şi receptorii lor, biologia, 163-166, 164b

chemokine, 166

Superfamilie IL-1, 164-166

IL-6, 166

imunitatea înnăscută, 166, 167f

Superfamilie TNF, 163

justificarea studiului pentru, 167-181, 168b studii clinice referitoare la, 172-181, 174f, 175t funcţia endotelială, efectul mediatorilor proinflamatori asupra, 172

funcţia ventriculară stângă, efectul citokinelor asupra, 168-169, 168f

structura ventriculară stângă, efectul citokinelor asupra, 169-172, 169b, 170f-171f

Mediatori inflamatori, studii clinice referitoare la, 172-181, 174f, 175t

terapii anti-TNF, eşecul, modificatori ai răspunsului biologic 176-178, 177f-178f, abordări cu anticitokine, 173-174, 175t

strategii imunomodulatoare, 178

IMT, 179, 179f

imunoglobulină intravenoasă, 178-179

anticorpi monoclonali, citokine proinflamatorii 176-178, 177f

suprimarea transcripţională a, 173 supresia translaţională a, 173-174 receptori TNF solubili, 174-176, 176f statine, 180-181, 180f-181f

Consimţământ informat, pentru terapie cu dispozitiv, în HF, 698, 698t

Dioxid de carbon inhalat, 490

Inhibitor al curentului If în nodul sinoatrial, 737

Studii iniţiale, pentru terapia p-blocante, în CHF, 679-680, 680f

rănire

endocardic, 754-755

rinichi, acută, NGAL şi, 554

Imunitatea înnăscută, 166, 167f

căi de semnalizare a citokinelor, metabolism, diafonie între, 324-326

Inotrop, vasodilatator v., 639, 639t

Inotropi, 729-731, 730f

Agenţi inotropi, 655, 655f. Vezi şi Agenţi inotropi intravenosi

Terapia inotropă, în AHF, 604, 606t

Tratament medical internat, al adultilor, cu CHD, 459-460

Rezistenţa la insulină, 335, 335f

HF şi, 738

remodelare metabolică în, 321-324

Factorul de creştere asemănător insulinei (IGF-1), 9-10, 10f

Măsuri integrative, ale funcţiei sistolice, 203-205, 204f Integrine, ca senzori biochimici, pentru hipertrofie, 15-16, 15f

Superfamilie interleukinei-1, 164-166

IL-1, 164-165

IL-18, 165

IL-33, 165-166

Interleukina-6 (IL-6), 166

Programe de intervenţie, pentru deficienţe cognitive, 873-874

Intervenţii

pentru tulburări cognitive, cu IC, 873-874

baza energetica, pentru HF, 115-116

farmacologic, metabolism ca ţintă pentru, 325 Pompă cu balon intra-aortic (IABP), 818-819, 821f Tromboză intracardiacă, după IM, 757-758 Activare intracelulară/citokine/neurohormoni, 77 Calciu intracelular, 153-154

RAS cardiac intracelular, 136-137, 137f

Semnalizarea intracelulară

mediat de AT1, 140

mediat de AT2, 145-146, 145f

Imunoglobulină intravenoasă, 178-179

Agenţi inotropi intravenosi, 642-644

dobutamina, 643

dopamină, 643

epinefrină şi norepinefrină, 644

milrinone, 643-644

folosirea şi înţărcarea, 642-643

Vasodilatatoare intravenoase, 641-642

monitorizarea, 642

nesiritide, 642

nitroglicerină, 641-642

nitroprusiatul, 641, 642t

înţărcare de la, 642

Calea intrinsecă, 88

apoptoză, inhibitori ai, 90

Apoptoză indusă de stres ER, 89-90 evenimente mitocondriale, 88-89

evenimente postmitocondriale, 89 evenimente reticulului premitocondrial/endoplasmatic, 88 mușchi scheletic intrinsec

modificări ale, 836-837

caracteristicile, efectele asupra, 840-841

Activitate simpatomimetică intrinsecă (ISA), 677

Monitorizare hemodinamică invazivă, 640-641 Agonism invers, 678

Semnalizarea mediată de Ca2+ indusă de IP3, 18-19 I-PRESERVE trial, 441f, 442

Fier de călcat, 796t

Supraîncărcare cu fier: hemocromatoză şi talasemie, 383 ISA. Vezi Activitate simpatomimetică intrinsecă Ischemie, miocardică, 51f-52f, 266-267

Cardiomiopatie ischemică

istoria naturală a, 803

Clasificarea NYHA referitoare la, 806, 808, 813

chirurgie de remodelare în, 811-812

Abordarea Cleveland Clinic, 812-813

procedura Dor, 812, 812f

procese în, 778

viabilitatea, 530-534, 532f

Cardiomiopatie ischemică, revascularizare coronariană pentru, 802-807

beneficii ale, 806-807

insuficienţă cardiacă congestivă, ameliorarea simptomelor, 806

supravieţuire, îmbunătăţire în, 807, 807f

selecţia candidaţilor pentru, 803-805

factori clinici, 804

studii clinice, 803-804

viabilitatea miocardică, 804-805

definiţia şi epidemiologia, 802-803

Fiziopatologia, 803

risc de, 805-806, 806f

Evaluarea ischemică: viabilitatea miocardică şi anatomia coronariană, 520-521

Boala cardiacă ischemică, IC ca urmare a, 355. Vezi şi Boala coronariană, 355-371

Insuficienţă mitrală ischemică (IMR), 809

Insuficienţă cardiacă diastolică izolată, apnee în somn, 482-483 Dinitrat de izosorbid plus hidralazină, 718-719, 720f, 723-724

Combinaţie dinitrat de izosorbid/hidralazină, 243

Relaxare izovolumică, 216, 216f-217f

Istaroxima, 731

Ivabradină, 737

J

Activare JAK/STAT, 142

Jarvik 2000, 829-830, 830f

Jarvik-7, 824

Modele murine mutante de plakoglobină joncțională, 430

K

boala Kawasaki, 380

sindromul Kearns-Sayre, 426

Ketoconazol, 796t

Rinichi

reflexe excitatorii care decurg din, 267

optimizarea semnalizării SGC şi PCG în, 298

L

Evaluare de laborator, a HF, 518-523, 519t

Testare de laborator, pentru DCM, 384-386

Criteriile clinicii Lahey, pentru DHF, 214-215, 214t Lamin A/C, 423

Lapatinib, 848t

Utilizarea L-argininei, anomalii ale, 284-285

Remodelarea ventriculară stângă progresivă tardivă postinfarct,

235

Insuficienţă cardiacă în stadiu avansat, managementul, 876

transplant cardiac, legătură farmacologică cu, 882 terapie dilatatoare inotropă parenterală cronică, 877-882

dovezi clinice împotriva, 879-880, 880t

dovezi clinice în sprijinul, 877-879, 878t terapie inotropă parenterală cronică, 877

argumente împotriva, 877

argumente pentru, 877

strategii de înțărcare din, 882

terapia parenterală cronică, rolul, 876-877

terapia vasodilatatoare parenterală cronică, 880-882, 881t definiția, 876

Clasificarea NYHA referitoare la, 876-877

îngrijiri paliative, 882-883, 883f-884f

L-Carnitina, 731-732

Tromb atrial stâng, 758-759, 758f, 759t

Ventricularul stâng, evaluarea, 526-527

Anevrisme ventriculare stângi, tromboză în, 758

Dispozitive de asistenţă ventriculară stângă (LVAD), 119-124, 120f,

124f, 129-131, 802, 812

Funcţia diastolică a camerei ventriculare stângi, 215-221

Disfuncţie ventriculară stângă

chirurgie valva aortica pentru, 810-811

insuficienţă valvulară aortică, 811

stenoza valvei aortice, 810-811

asimptomatic, 447

mult avansat, 447f-448f, 448

insuficienţă mitrală funcţională pentru, 807-808

repararea valvei mitrale, 808

opţiuni de tratament nechirurgical pentru, 808 fiziopatologia, 807, 808f

IMR pentru, 809

repararea valvei mitrale, 809, 810f

fiziopatologia, 809

în insuficienţă mitrală, inversare a, 450 chirurgie valvă tricuspidă pentru, 809-810 chirurgie valvă pentru, 807-811

Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (LVEF), 662-671, 774,

774f

**Terapia P-blocante referitoare la, 678-685, 687-689 insuficienţă cardiacă congestivă cronică referitoare la, 802, 806 terapia cu dispozitive referitoare la, 696-697**

și NSVT, ca predictori ai supraviețuirii, 774, 775f

Plasarea derivației epicardice în ventricul stâng, terapia cu dispozitive referitoare la, 701

Funcţia ventriculară stângă, efectul citokinelor asupra, 168-169, 168f

inotrop negativ

întârziat, mecanism pentru, 168-169

imediat, mecanism pentru, 169

căi de semnalizare pentru, 168-169

Funcţia ventriculară stângă, îmbunătăţire a, 806

Geometria ventriculară stângă, modificări în, 128-131, 128f-130f Hipertrofia ventriculară stângă (LVH)

cardiomiopatie hipertensivă legată de, 437 remodelarea ECM miocardică în, 75, 75f

Masa ventriculară stângă

crescut, 414

și dimensiunea atrială stângă, evaluarea, 535-536

Necompact ventricular stâng (LVNC), 426-428, 427f caracteristici clinice ale, 427

genetica a, 427

terapie și rezultat pentru, 427-428

Chirurgie de reconstrucţie a ventriculului stâng, 811-814

Remodelarea ventriculară stângă, 357-358, 358f

Remodelarea ventriculară stângă, rolul, 232

direcţii viitoare ale, 247

structura și funcția globală, modificări în, 241, 242f

HF, baza structurală a, 242, 242f mecanisme ale, 233-235

remodelare ventriculară stângă postinfarct precoce, 233-235, 234f

remodelare ventriculară stângă progresivă tardivă postinfarct, 235

compartimentul miocitelor, modificări ale, 235-239 hiperplazia miocitelor, 237-239 hipertrofia miocitelor, 235-237, 235f-236f

funcţia contractilă a miocitelor, modificări ale, 241 compartimentul nonmiocitar, modificări ale, 235-241 microvasculatura coronariană, 241 remodelare ECM, 239-240, 240f fibroza miocardică, 240-241

remodelare compensatorie v. dezadaptativ, 242-243 concept de, 232-233, 233f invers, 243-245

ventricular, ca efect surogat în IC, 245-247

Alterări structurale ventriculare stângi, 347-348

Structura ventriculară stângă, efectul citokinelor asupra, 169-172, 169b, 170f-171f

Disfuncţie sistolică ventriculară stângă, 604, 605t

Leptin, 333-334

Lestaurtinib, 848t

Levitronix CentriMag, 821, 822f

Levosimendan, 729-730

Levo-transpunerea, a arterelor mari (L-TGA), 456-457

Agenţi de scădere a lipidelor, 325-326, 364, 365f Agenţi de modificare a lipidelor, pentru DCM, 390-393

P-blocante lipofile v. hidrofile, 677

Lipotoxicitate, 321

Lisinopril, 663

Diuretice de ansă, 650

Losartan, 663, 665

Presiune arterială parţială scăzută, de dioxid de carbon, 487

Diete sărace în sodiu, pentru tulburări cognitive, cu IC, 870-871

L-TGA. Vezi Levo-transpunerea, a arterelor mari

Canal Ca2+ de tip L, 33-34

Agenţi lusitropi, 711-712

LVAD. Consultaţi Dispozitive de asistenţă ventriculară stângă

FEVS. Vezi Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng

LVH. Vezi Hipertrofia ventriculară stângă

LVNC. A se vedea necompactarea ventriculului stâng

M

Imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN), 246-247, 519-520, 520f-521f

Imunosupresie de întreţinere, 792-793 Inadaptare. Vezi Adaptare şi inadaptare Hipertrofie maladaptativă, 4

Maladaptativ v. remodelare compensatorie, 242-243

Malignitate, transplant cardiac referitor la, 795, 797t

Malignitate, cu IC, managementul, 845, 846t agenţi de alchilare, 846-847 antracicline, 845-846, 846f agenţi antimicrotubuli, 847 disfuncţie VS indusă de terapia cancerului, reversibilitatea, 852

diagnosticul şi monitorizarea agenţilor chimioterapeutici cardiotoxici, 850-851 managementul, 851-852

agenţi terapeutici vizaţi, 847-850, 848t Programe de management, pentru IC, meta-analiză, 858t-860t MAPK-uri. Vezi Mitogen activated protein kinaze Matrix metaloproteinases (MMPs), 75-80. Vezi şi Degradarea proteolitică a matricei extracelulare: MMPs

EMMPRIN referitor la, 77

remodelare miocardică şi, 78-80

DCM şi, 79-80, 79f

în hipertrofie, 78-79, 78f

Mi şi, 78

TIMP de, 77-80

MCS. Vezi Suport circulator mecanic

Sprijin circulator mecanic (MCS), 818 probleme economice şi de calitate a vieţii referitoare la, 829 direcţii viitoare ale, 829-831

Abiomed Total Artificial Heart, 831, 831f

HeartMate III, 830

Jarvik 2000, 829-830, 830f

MicroMed DeBakey VAD, 830, 830f MVAD de la HeartWare, 830, 830f

**896 Suport circulator mecanic (MCS) (Continuare) istoric de, 818-819, 820t ameliorare miocardică, trecerea la, 828 Clasificarea NYHA se referă la, 694, 825, 828-829 complicaţii perioperatorii ale, 827-828-829 J pe termen scurt, 28 |**

Abiomed AB5000, 821 Abiomed Biventricular System 5000, 819-821, 822f Bio-Medicus Bio-Pomp, 821, 822f

Dispozitive IABP, 819, 821f Impella, 821-822, 823f Levitronix CentriMag, 821, 822f TandemHeart PTVA System, 821, 823f transplant, legătură la, 820t, 822-827 CardioWest, 822-827 Artificial Heart-West, Total 828242 HeartMate II LVAD, 826-827, 827f HeartMate XVE LVAD, 825-826, 826f Sistemul de asistenţă ventricular Novacor, 825, 825f Sistemul Thoratec VAD, 823-824, 824f descărcarea ventriculară, proprietăţile biologice ale funcţiei cardiace, îmbunătăţirea funcţiilor cardiovasculare expresie disfuncţională a genelor şi proteinelor, inversarea, 828-829

morfologie, 828 moartea celulară programată şi supravieţuirea celulară, 828 Dispozitive mecanice de suport circulator, 392 Dissincronii mecanice, 698-699, 699t Efecte mecanice, ale hipertensiunii, pe ventriculul stâng, 436-437

Factori mecanici, aritmii ventriculare cauzate de, 772, 772f

Suport mecanic, al adultilor, cu CHD, 461-462 Mecanisme. A se vedea, de asemenea, sistemul de acţiune renină-angiotensină, terapia p-blocante, în CHF referitor la, 675-676, 675f-676f

de ARVC, 431, 432f autoimun, 384 cardiovascular, în teste de efort şi antrenament, în IC, 834-836

centrală, de testare la efort şi antrenament, în IC, 841 deficienţă cognitivă, referitoare la, 868-869 CSA referitoare la, 483 de funcţie diastolică, 224-229 de dispnee, 306, 306f de disfuncţie vasodilatatoare a endoteliului, 286, în 28-2286, de exerciţiu. 834-837 de simptome de IC, 414 de remodelare ventriculară stângă, 233-235 de lungă durată, 108 de leziuni miocardice, 408-413, 409f de recuperare miocardică, 119 pentru efecte inotrope negative, de citokine, 1926, 108 de prejudiciu-1, 1926, flexore-1. interacţiuni simpatovagale eferente, 268-269

proximal, 106-108

RAS, de semnalizare moleculară, 134 renovazodilatatoare, 294-295, 295f-296f de fenotip indus de ROS, în miocite cardiace, 190-192

din RVC, 431, 432f

a căilor de semnalizare şi hipertrofia miocitelor, 236-237

de apnee în somn, în IC, 482-483 de atrofie SM, 303-305, 304f de inflamaţie SM, 304f-305f, 305 pentru absorbţia de creatină, 112-113, 113f de epuizare, în diferite compartimente ale corpului, 3333336 mecanisme şi simpatii-33 sisteme nervoase parasimpatice, 260-269, 261f influenţe aferente, 261-267

reflexe baroreceptoare arteriale, 256, 261-263, 261f-263f reflexe cardiopulmonare, 263-264, 264f ischemie şi infarct miocardic, 266-267 mecanisme nonbaroreflexe, 264 tulburări respiratorii legate de somn, 266, integrare, interacţiuni centrale, 267-268 eferent, 268-269

neurotransmisia ganglionară, 268 mecanisme prejoncţionale şi interacţiuni simpatovagale eferente, 268-269

Complicaţii medicale şi afecţiuni comorbide, cu transplant cardiac, 795-798, 797t

CAV, 797-798 diabet, 795-796 hiperlipidemie, 796-797 hipertensiune, 796

Complicaţii medicale şi afecţiuni comorbide, cu transplant cardiac (Continuare) malignitate, 795, 797t probleme de sănătate noi, 796t, 798 insuficienţă renală, 796

Dovezi medicale, abordări ale, 597-599 identificarea, 597-598

RCT-uri

interpretarea, 598-599 pozitiv, limitări ale, 598-599 puterea, 598 tipuri de, 597-598, 598t

Melanocortine, 334

Proteine de disc asociate membranelor şi intercalculate, 239

MERIT-HF. Vezi Studiul cu intervenţie randomizată cu Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă

sindromul MERRF, 426

Meta-analiză

a studiilor cu amiodarona, 777, 778f

de programe de management, pentru HF, 858t-860t

a procesului de prevenire secundară, 781, 782f

Adaptarea metabolică şi inadaptarea, a inimii, 320-321

Cauze metabolice şi endocrine, de cardiomiopatie, 380-382

Dezechilibru metabolic, în CHF, abordări terapeutice pentru, 337-341

Modulatori metabolici, 731-732, 732f

Remodelarea metabolică

în obezitate, rezistenţă la insulină, diabet, 321-324

paşi de, 320

Rezervă metabolică, scăzută

prin creatinkinaza, 113

prin glicoliză, 108-109

Sindromul metabolic, IC şi, 615-616, 616f

Metabolism. Vezi şi Metabolismul cardiac, modificări în; Metabolismul şi schimbarea deranjante ale Ca2+, din abundenţă de proteine reglatoare ale Ca2+

de ATP, 110, 110f, 112

şi funcţia, ca strâns cuplate, 312-313, 313f manipularea, 109

din SM, 303

Metabolism imunitate înnăscută, căi de semnalizare a citokinelor, diafonie între, 324-326

Metolazone, 651-652

Studiu de intervenţie randomizat cu metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF), 680-683, 694

MI. Vezi Infarct miocardic

MicroMed DeBakey VAD, 830, 830f

Microneurografie, 255

Milrinone, 643-644

Mini examen de stare mentală (MMSE), 872-873 miRNA, 9, 121

Mitocondrii, sinteza ATP în, 103-104, 105f, 109-110

Cardiomiopatii mitocondriale, 425-426, 425f-426f

sindromul Kearns-Sayre, 426

sindromul MERRF, 426

Enzime mitocondriale mangan superoxid dismutază (MnSOD), 185-186, 188

Evenimente mitocondriale, 88-89

Oxidarea acizilor graşi mitocondriali, defecte ale, 319t

Protein kinaza activată cu mitogen (MAPK), 11, 17-19, 18f, 138-139, 142-145, 143f, 157-158, 191

Insuficienţă mitrală, 448-451

acută, 448, 449f

cronică, 449-450

funcţional, 807-808

inversare a, 450

secundar, 451

Stenoza mitrală, 452-453

Reparaţie valvă mitrală, 808-809, 810f

Terapia valvei mitrale, 366

MMP-uri. Vezi Metaloproteinaze de matrice

MMSE. Vezi mini examen de stare mentală

MnSOD. Vezi Enzime mitocondriale mangan superoxid dismutază

MoCA. Vezi Montreal Cognitive Assessment

Modalitati, de terapie, in HFPEF, 710-713

Gene modificatoare, 399

Cicluri conservate cu fragmente, 313-314, 314f

Genetica moleculara

de cardiomiopatie, 421, 421t

din HCM, 403

Imagistica moleculară, cu PET, 540-541

Modelare moleculară şi tehnici de investigare, 7-10

Ontologie moleculară recapitulată, prin hipertrofie cardiacă, 8-9, 9f

Semnalizarea moleculară

de creştere normală a inimii şi hipertrofie cardiacă fiziologică, 9-10, 10f

Mecanismele RAS ale, 134

Monitorizare. Vezi şi Monitorizarea hemodinamică, electrocardiografică ambulatorie directă (Holter), 385 şi diagnostic, a agenţilor chimioterapeutici cardiotoxici, 850-851

a presiunilor de umplere şi a debitului cardiac, 641

de terapie internată, 548

de vasodilatatoare intravenoase, 642

de terapie ambulatorie, 548 simptom, pentru tulburări cognitive, cu IC, 871 instrumente şi strategii pentru, în RCT, 590-591 şi toxicitate, antracicline, 845

Montreal Cognitive Assessment (MoCA), 872-873

Morbiditatea şi mortalitatea

de CHF, 350, 351f-352f

RAAS referitor la, 663-668

Caracteristici morfologice şi funcţionale, ale HCM, 397

Evaluare morfologică: radiografie toracică, ecocardiografie, RMN, 519-520, 520f-521f

Manifestări morfologice, ale cardiomiopatiei diabetice, 413-414

Morfologia descarcarii ventriculare, 828

Mortalitatea

de fibrilaţie atrială, în IC, 766-767, 767f-768f

de CHF, 350, 351f-352f

RAAS referitoare la, 663-668 sistemele nervoase simpatice şi parasimpatice, modificări ale, referitoare la, 259-260, 260f

Studii de mortalitate, la scară largă, pentru terapia p-blocante, în CHF, 680-684, 681t, 682f, 684f

Calea MPTP, 91-92

RMN. Consultaţi Imagistica prin rezonanţă magnetică

MR-proADM, 548

MSNA. Vezi Activitatea nervilor simpatici musculari

Abordarea multimarker şi direcţiile viitoare, ale biomarkerilor, 556-557

Muşchi, 336, 336f-337f, 336t. Vezi şi Funcţia cardiacă in vivo v. contractilitatea muşchilor şi miocitelor in vitro; Muşchiul respirator; Alterări ale muşchilor scheletici şi diafragmatici; Muşchiul scheletic; Reactivitatea muşchilor netezi vasculari, anomalii în

Activitatea nervilor simpatici musculari (MSNA), 255-263, 265-267, 269-270, 272

Mutaţii, ale proteinelor sarcomere, 39-43, 40t

MVAD de la HeartWare, 830, 830f

Baza miocardică, pentru IC

interstiţiu cardiac, rolul, 73

Degradarea proteolitică a ECM: MMPs, 75-80 remodelare ECM miocardică, în CHF, 74-75 remodelare ECM miocardică, modularea: ţinte diagnostice şi terapeutice, 80-81, 80t

Structura şi compoziţia ECM miocardică, 73-74, 74f moarte celulară, rolul, 85-86, 86f, 86t

Moartea celulelor miocardice, markeri de, 551-552

Contractilitatea miocardică, 3-4

Leziuni miocardice, mecanisme ale, 408-413, 409f microvasculopatia diabetică, 412-413 hiperglicemie, 408-412

glicarea proteinelor şi formarea AGE, 409-411, 410f-411f

semnalizare protein kinaza C, 411-412, 411f

ROS, 408-409, 409f

hiperinsulinemie, 412, 412f acizi graşi neesterificaţi, 412

Boli miocardice care prezintă, ca DCM, 375-378, 375f cardiomiopatie alcoolică/toxică, 375-378

cardiomiopatie alcoolică, 375-377, 376f antraciclină, 377-378, 378f cardiomiopatie cu cocaină, 377 toxine miocardice, 373t, 378

cardiomiopatie familială, 375 DCM idiopatică, 375

ECM miocardică

remodelare a

în cardiomiopatie, 75

în CHF, 74-75

în LVH, 75, 75f

în MI, 74-75

MMP-uri și, 78-80 de modulare a; ținte diagnostice și terapeutice, 80-81, 80t

structura și compoziția, 73-74, 74f

Fibroza miocardică, 124-127, 127f, 240-241

Ameliorarea miocardului, trecerea la, 828

infarctul miocardic (IM)

CAD referitoare la, 355-358, 363, 365 terapia celulară și, 50-58, 51f-53f nișe temporare, formarea de, 52-53, 54f-55f

lecții de la, 93-94

MMP și, 78

remodelarea ECM miocardică în, 74-75 ischemie miocardică și, 266-267, 528-530

Ischemie miocardică, 51f-52f, 358

CAD și, 438

și infarct, 266-267

și MI, 528-530

Metabolismul miocardic, prin citokine inflamatorii, modularea, 324-325

Recuperarea miocardică, mecanisme de bază ale, 119, 120f, 120b-121b

miocitul cardiac, modificări ale biologiei, 119-124 direcții viitoare ale, 131

Geometria ventriculară stângă, modificări în, 128-131, 128f-130f miocard, modificări în, 124-128

Remodelarea miocardică, ROS în, 190-192

Repararea și regenerarea miocardului, bază celulară pentru, 48 terapia celulară, 48-50, 49f

și infarct cronic, 58-66, 64f-66f

și MI, 50-58, 51f-53f

direcţii viitoare ale, 66-69, 68f

Revascularizare miocardică, 365-366, 366f

Rigiditate miocardică, 219-221

Întindere miocardică, markeri ai, 545-549 adrenomedulină, 548 peptide natriuretice, 545-548

receptor ST2, 549

Structura şi funcţia miocardului, efectele stresului oxidativ asupra, 190-193

Ingineria ţesutului miocardic, 747-749

Toxine miocardice, 373t, 378

Viabilitatea miocardică

anatomie coronariană şi, 520-521

pentru revascularizare coronariană, 804-805 Miocardită

hipersensibilitate, 379 blocaj neurohormonal în, 472 virale şi nonvirale, IC ca urmare a, 465

Miocard

modificări în, 124-128

angiogeneză, 127-128 fibroză miocardică, 124-127, 127f

hipoxie legată de, 484

Myocor Myosplint, 814, 814f

Compartimentul miocitelor, modificări în, 235-239

hiperplazia miocitelor, 237-239

hipertrofia miocitelor, 235-237, 235f-236f

Anomalii contractile miocitelor, 32

metabolismul şi modificarea perturbată a Ca2+, în abundenţă de proteine reglatoare ale Ca2+, 36-44

disfuncţie electromecanică, cauze dependente de calciu ale, 33-35, 34f

inimile dăunătoare

defecte funcţionale comune ale, 32

fosfolamban în, 35-36 reticulul sarcoplasmatic în, 35, 35t

schimbător sodiu-calciu în, 36, 36f-37f

insuficienţa miocitelor, anomalii electromecanice caracteristice ale, 32

direcţii viitoare ale, 44-45

funcţia cardiacă in vivo v. contractilitatea muşchilor şi miocitelor in vitro, 32

Funcţia contractilă a miocitelor, modificări în, 241

Moartea miocitelor, 237

Expresia genei miocitelor, 121-122, 125f, 125t

Hiperplazia miocitelor, 237-239

Hipertrofia miocitelor, 235-237, 235f-236f

şi căi de semnalizare, mecanisme ale, 236-237

Proteine structurale miocitelor, modificări, 237-238, 238f, 238t

Miocite, fosforilarea titinei şi proprietăţile pasive ale, 43, 44f

Miocitoliza, 124

Miofilamente, 224, 225f

modificări în, 413

Potenţialul miopatic, al componentelor individuale, al căilor receptorilor adrenergici, 158-159

N

Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui (NHLBI), 819, 825, 831

Natriureza, 729

Căile peptidelor natriuretice: activatori ai guanilil ciclazelor cu particule renale, 295-296

Peptide natriuretice, 545-548, 656

în AHF, 545-546, 547f

ANP, 545 biologie de, 545, 546t tip B, 296-297, 297f, 374-384, 518, 545-548 avertismente ale, 546-547 himeric, 297-298, 298f

Tip C, 545

DHF referitoare la, 215 niveluri crescute de, în setări clinice, 546 monitorizarea terapiei staționare, 548 monitorizarea terapiei în ambulatoriu, 548 prognostic legat de, 547-548 Istoria naturală, a DCM, 373, 374f, 374b NCX, 36 NE. Vezi Necroza norepinefrină, 13. Vezi, de asemenea, Factor de necroză tumorală

moartea celulară și, 86t, 90, 91f, 97, 98f Efecte inotrope negative, ale citokinelor întârziate, mecanism pentru, 168-169 imediat, mecanism pentru, 169 căi de semnalizare pentru, 168-169 Nesiritide, 642 Neuroendocrină, activare neuroendocrină, HF 7 cardiomiocite, 229 Activare neurohormonală, 229

CHD referitor la, 461f

de semnalizare a hipertrofiei, 16-17, 16f susținut, efectele cardiovasculare ale, 279 în testarea și antrenamentul terapeutic la efort, în IC, 840 Antagonism neurohormonal, 728 Antagoniști neurohormonali, 851-852 Blocarea neurohormonală, în factorii miocardici, arhimonio-ventricular, 728 cauzate de, 772-773 Neurohormoni

citokine, activare intracelulară și, 77 și factori de creștere, efecte autocrine/paracrine ale, 15-16 Stimularea neuroumorală, 4 Neuropeptida Y (NPY), 333

Lipocalină asociată cu gelatinaza neutrofilă (NGAL), 552-556 leziune renală acută și, 554

biologia lui, 552-554

HF și, 554

rezumat al, 554-556

Clasificarea New York Heart Association (NYHA), 512, 549-550

aritmii, în IC și cardiomiopatie, 765-766, 769-770, 773-774, 777-780, 783

**Terapia P-blocante referitoare la, 679-682**

CHD referitoare la, 455-456, 456f, 458-459, 460f-461f proiectarea studiilor clinice referitoare la, 572, 574, 579f tulburări cognitive legate de, 868-869, 873-874, terapie cu dispozitive și exerciții fizice, 868-869, 873-874, terapie și exerciții fizice 839, 842, 841-842 cardiomiopatie ischemică și, 806, 808, 813 IC în faza tardivă referitoare la, 876-877 MCS referitoare la, 694, 825, 828-829 prognostic, în IC referitoare la 15-50, 50, 50, 50, 50 RAAS referitoare la, 662-665, 670-671 populații speciale și, 717-718 tromboză referitoare la, 755-758, 762 tratamentul IC referitoare la, 731-732, 735-737 NGAL. Vezi NHLBI lipocalină asociată cu gelatinaza neutrofilă. Vezi Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge Nilotinib, 848t Oxid nitric

efectele asupra metabolismului 324

inactivarea, prin anioni superoxid, 282, 282f interacțiunea cu ROS, 193-194

Oxid azotic sintază, 281-282 Sistem GMP oxid azotic-ciclic, 145 Nitroglicerină, 641-642 Nitroprusiat, 641, 642t Spectroscopie RMN, 315-317, 316f-317f Angină nocturnă, creştere grasă neesterificată 481722 factori, în hipertrofie, 22-23, 22f Cauze neinfecţioase, ale cardiomiopatiei induse de inflamaţie, 379-380

Evaluarea neinvazivă, a remodelării ventriculare, 245-247

ecocardiografie, 245-246

RMN, ventriculografie cu radionuclizi 246-247, 246, 246t

Testare cardiacă neinvazivă, pentru cardiomiopatie, 468-469, 469f, 469b

CPAP neinvaziv

pentru CSA, 489-490

pentru OSA, 488

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), 470-472, 620-621

Tahicardie ventriculară nesuştinută (NSVT), 771-772, 774-775, 775f, 778-780, 782-784

Noradrenalina (NE), 152-153, 254-255, 460, 644, 678 Inimă normală

energetica de, 103-104, 104f

creşterea, semnalizarea moleculară a hipertrofiei cardiace fiziologice şi, 9-10, 10f

Sistemul de asistenţă ventriculară Novacor, 825, 825f

NPY. Vezi Neuropeptida Y

AINS. Vezi Antiinflamatoare nesteroidiene

NSVT. Vezi Tahicardie ventriculară nesuştinută Imagistica nucleară, 527, 530, 531f, 533-534, 537-541 Nutriţie şi compoziţie corporală, în CHF, modificări în, 330

insuficienţă anabolică, 334-335

GH, 334-335

rezistenţă la insulină, 335, 335f

caşexie cardiacă, 331-332, 332f, 332t

activare imună cronică, 334

hrănirea, reglarea, 332-334, 333f adiponectină, 334 grelină, 334 leptina, 333-334 melanocortine, 334 neuropeptidă Y, 333

dezechilibru metabolic, pierdere în greutate, caşexie, în CHF, abordări terapeutice pentru, 337-341

caşexie cardiacă, farmacoterapie de, 332f, 340-341 terapia CHF curentă, 337-339

nutriţie, 339-340

paradoxul obezităţii referitor la, 330-335, 331f, 331t perspective pentru, 341-342, 341f

risipă, în diferite compartimente ale corpului, mecanisme de, 336-337

ţesut adipos, 336-337

muşchi, 336, 336f-337f, 336t

Cauze nutriţionale, ale cardiomiopatiei, 382-383

Suplimente nutritive, pentru DCM, 392

O

Obezitatea

adaptare şi inadaptare în, 321, 322f cardiomiopatie referitoare la, 380-381, 381f epidemiologia, 347, 348f

HF şi, 616-618, 617f

remodelare metabolică în, 321-324

paradoxul, în nutriţie şi compoziţie corporală, în CHF, 330-335, 331f, 331t

Apnee obstructivă în somn (OSA), 483, 712

CSA şi, 481, 481f

CPAP neinvaziv pentru, 488

factori de risc pentru, 487

modalităţi terapeutice pentru, 488

pierdere în greutate şi, 488

OSA. Vezi Apnee obstructivă de somn

Rezultate

după transplant cardiac, 798-799

clinic, pentru inhibitorii ECA, 664

pentru cadru, de calitate a îngrijirii, 560-561 predicţii pentru, în HF, 507-508, 508f

Tratament medical ambulatoriu, al adulţilor, cu CHD, 459, 462f

Ambulatoriu, managementul IC în, 854, 855t, 856-857, 858t-860t

componente ale, pentru îmbunătăţirea rezultatelor, 861-864 modelul de furnizare a îngrijirii sănătăţii, tradiţional, eşecul, 856 în practică, 857-864, 860b paradigma de auto-îngrijire

membrii familiei şi îngrijitorii, educaţia, 861 factori de interferenţă, 861

reinternări, pacienţi cu risc pentru, 861

probleme semnificative ale, 854-856 asistenţă, căutarea, 855-856 recunoaşterea simptomelor, 855 aderarea la tratament, 854-855 stiluri de viaţă nesănătoase, schimbarea, 856

în populaţii speciale, 857

Tulburări de suprapunere, 426-431

Oxidare, selecţie substrat pentru, modificări, 109-110 Capacitate oxidativă, scădere, 109

**898 Stresul oxidativ, 185**

şi terapia antioxidantă, la modele animale, a HF, 188-189, 188t

surse celulare ale, 189-190, 189f-190f

efectele, asupra structurii şi funcţiei miocardice, 190-193 ROS, în remodelarea miocardică, 190-192, 190f-191f reglarea ROS, a turnover-ului matricei interstiţiale, de către fibroblastele cardiace, 193

Modificări induse de ROS, în manipularea calciului, 193 fenotip indus de ROS, în miocite cardiace, mecanisme ale, 190-192, 190f-191f

în HF uman, 192-193

interacţiunea oxidului nitric cu ROS, 193-194 reoxigenare şi hipoxie, specii reactive de oxigen, inflamaţie şi disfuncţie endotelială, 484

ROS, sisteme antioxidante şi, 185-186, 186f Oxigen, CSA referitoare la, 489

P

Hipertrofia P13K/Akt. A se vedea hipertrofia Gaq şi P13K/Akt, diafonie între

p130Cas, 142

Stimolatoare cardiace, 712-713

defibrilator cardioverter şi, 487-488

Stimularea şi resincronizarea cardiacă, a terapiei cu dispozitive, 698-702

Îngrijiri paliative, pentru insuficienţa cardiacă în stadiu avansat, 882-883, 883f-884f

Paracrin. Vezi Efecte autocrine/paracrine, ale neurohormonilor şi factorilor de creştere

Sistemul nervos parasimpatic. Vezi Sisteme nervoase simpatice şi parasimpatice, modificări în terapia parenterală. Vezi Insuficienţă cardiacă în stadiu tardiv, managementul

Dispneea paroxistică nocturnă, 487

Rigiditate miocardică pasivă, 413-414

Patogenia cardiomiopatiei postvirale, 465-467, 466f Hipertrofie patologică: conexiunea creştere/moarte a cardiomiocitelor, 10-23

apoptoză, 11-13, 12f

autofagie, 13

necroză, 13

cardiomiopatie catecolamine: contractilitate cardiomiocite/conexiune moarte, 13, 14f

Fiziopatologia

din CAD, 356

din DCM, 374-384, 375f

mecanisme autoimune, 384 cardiomiopatie indusă de inflamaţie, 378-384 boli miocardice prezentând, ca DCM, 375-378, 375f

concepte în evoluţie în tulburările circulatorii, sindromul clinic 1-2, 2f-3f, epigenetica 1, 1t, 2f, 5 inimi defectuoase, arhitectura alterată a, 2-4 direcţii viitoare ale, 5, 5f

genomica, 4 hipertrofie dezadaptativă, 4

de insuficienţă mitrală funcţională, 807, 808f

din HFPEF, 704

de cardiomiopatie hipertensivă, 436-437

din IMR, 809

de cardiomiopatie ischemică, 803

Căi. Vezi, de asemenea, căile de semnalizare mediate de angiotensină II

extrinseci, 87-88

intrinsec, 88

MPTP, 91-92

de potenţial miopatic al componentelor individuale ale, 158-159

peptidă natriuretică, 295-296 no-SGC/CGMP, 294-295, 295f-296f

RIP, 90-91

şi stimuli care mediază moartea miocitelor cardiace, în IC, 94-95

Educaţia pacientului, externarea din spital referitor la, 646 semnalizare PCG, în rinichi, în CHF, 298

PCWP. Vezi penicilina G, presiunea capilară pulmonară, 472

Perhexilina, 731

Impactul încărcării pericardice, asupra funcţiei sistolice, 205 Respiraţia periodică, 479

Complicaţii perioperatorii, ale MCS, 827-828 Probleme perioperatorii, cu transplant cardiac, 793 Cardiomiopatie peripartum, 378f, 380, 738-739 Artere periferice, modificări structurale ale, 280, 280f

Reflexe chemoreceptoare periferice, 264

Circulaţia periferică şi disfuncţia celulelor endoteliale, 279

fluxul sanguin, către SM, în CHF, 279-280

efecte cardiovasculare, ale activării neurohormonale susţinute, 279

disfuncţia vasodilatatorului endoteliului, mecanismele, 281-286, 282b

citokine, impactul, 282

Utilizarea L-argininei, anomalii ale, 284-285 oxid nitric, inactivarea, prin anioni superoxid, 282, 282f

oxid nitric sintază, 281-282

activitate fizică, pentru funcţia endotelială, 285, 285f RAS, rolul, 282-284, 283f

transducţia semnalului vascular, modificări ale, 284 sensibilitatea muşchilor netezi vasculari, anomalii ale, 285-286

vasodilataţie dependentă de endoteliu, alterarea, 280-281, 281f

implicaţii funcţionale potenţiale, pentru pacienţii cu ICC, 286-287, 286f

implicaţii prognostice ale disfuncţiei endoteliale, 287, 287f

alterari structurale, ale arterelor periferice, in CHF, 280, 280f

PET. Vezi Tomografia cu emisie de pozitroni. Direcţionarea farmacogenetică pe baza variaţiilor genetice, în receptorii adrenergici, 689-690, 690t

Farmacogenomică, în HF, 626

Polimorfismul de deleţie/inserţie ACE, 627-630 deleţia receptorului a2c-adrenergic, 628-629

Alela ACE D: p-blocante şi inhibitori ai ECA, 627, 629f aldosteron sintază, 629-630, 630f

**Polimorfisme ale receptorilor P şi antagonişti ai receptorului p, 628**

direcţii viitoare pentru, 631

studii de asociere în funcţie de genom, 631

Calea RAAS: terapeutică şi genomică, 627, 627f, 628t

rasă, genomică şi IC, 630-631 Abordări farmacologice, pentru a inversa remodelarea, 243 Legătura farmacologică, la transplantul cardiac, 882 Caracteristicile farmacologice, ale terapiei p-blocante, în

CHF, 676-678, 677t

Intervenţie farmacologică, metabolism ca ţintă pentru, 325 Terapie farmacologică

pentru diabet, la bolnavii cu IC, 415, 415t

profilactic, pentru prevenirea MSC, 776-778 Tratamentul farmacologic, al HCM, 403

Farmacologie

receptor adrenergic, 153-154

a terapiei p-blocante, în CHF, îmbunătăţiri în, 688-689

Farmacoterapia, a caşexiei cardiace, 332f, 340-341 Fenobarbital, 796t

Fenitoină, 796t

Inhibarea fosfodiesterazei, 298, 771 Fosfoinozitid 3-OH kinaza, 142 Fosfolamban, 35-36, 206-207

Fosfolipaza A2, stimularea, eliberarea acidului arahidonic şi, 145

Fosfolipaza CB, 17 Fosforilarea

Mediat de PKA, 41-42, 42f

mediat de PKC, 42-43, 43f

titina şi proprietăţile pasive ale miocitelor, 43, 44f Reacţii de fosfotransfer, sinteza ATP referitoare la, 104, 107f

Activitatea fizică

pentru funcţia endotelială, 285, 285f

pentru miocardită, 470

Agenţi fizici, pentru cardiomiopatie, 383-384

Examenul fizic, a IC, 516-518 Medici şi agenţii, coordonare cu, 864 Beneficii fiziologice, a testării şi antrenamentului la efort terapeutic, în IC, 839

Hipertrofie cardiacă fiziologică, semnalizare moleculară a creşterii normale a inimii şi, 9-10, 10f

PKA. Vezi protein kinaza A

Fosforilarea mediată de PKA, 41-42, 42f PKC. Vezi Protein kinaza C

Fosforilarea mediată de PKC, 42-43, 43f, 153-154 Modele murine mutante Plakophilin-2, 430

Plasticitate, 313

Agregarea trombocitelor, 753

PLC. Vezi Propionil-L-carnitina

PLN, 35-36

POH. Vezi Polimorfisme de hipertrofie de suprasarcină de presiune

de receptor adrenergic, 159-160

gena, 76-77, 77t

Polifarmacie, 604-605, 607t Polisomnografie

în HF, indicaţii pentru, 487-488

stadiile de somn şi definiţiile apneei şi hipopenei în somn, 477-479, 478f-480f

Acizi graşi polinesaturaţi (PUFA), 390, 391f, 733 Boala Pompe, 424

Tomografie cu emisie de pozitroni (PET), 317-318, 318f cu 2-[fluor-18]-fluor-2-deoxi-D-glucoză, 534 controlată de ecocardiografie, cu imagistică de perfuzie miocardică, 527

pentru cardiomiopatie ischemică, 803, 805 imagistica moleculară cu, 540-541 imagistica radionucleară: focus pe, 317-318, 318f

Evenimente postmitocondriale, 89

Cardiomiopatie postvirală, patogeneza, 465-467, 466f Orientări practice, pentru terapia p-blocante, în CHF,

684-686, 685t

Ghid de practică, pentru practica cardiovasculară, implicaţii ale, 601-602

Ghiduri de practică, pentru HF, dezvoltare şi

implementarea, 594

ghiduri disponibile, integrarea datelor din studiile clinice 604-605 traduse în practică, 605-607, terapie medicamentoasă 607t, aspecte practice ale, eficacitatea 601, 601f

dincolo, 600

în context mai larg, 599-600

medicina bazată pe dovezi, rolul, 595

experţi în, 595-596 principii umaniste pentru, 608b dovezi medicale, abordări ale, 597-599 prezentare generală a, 596-597, 596b, 597f procesul de, 595-597 justificare pentru, recomandarea 594-595

despre p-blocante, 602-604

determinarea rezistenţei de, 600-601

Mecanisme prejoncţionale şi interacţiuni simpatovagale eferente, 268-269

Fracţia de ejecţie conservată, HF cu, DHF v., 214, 214f

FEVS conservată, inhibarea, 669

Funcţia sistolică păstrată, IC cu, 257-259 cardiomiopatie hipertensivă, 438 afectarea funcţiei sistolice, 257-259

Hipertrofie de suprasarcină a presiunii (POH), 75, 75f, 320-321 Dispozitive de servo-ventilaţie cu suport de presiune, 490 Analiză presiune-volum, 200, 201f

Relaţii presiune-volum, măsurarea funcţiei sistolice prin, 200-202, 201f

Prevalenţa, a HF

cu CAD, 355, 356f, 357t

cu CHF, 348-349, 350f, 350t

cu tulburări cognitive, 867

cu HCM, 396

Strategia preventivă, RAAS ca, inhibarea, 668-669 Terapia preventivă, pentru tromboză, 760-762

Prevenţie primară, a MSC, 695-697, 696f-697f, 696t-697t Primidona, 796t

Profil B: umed şi cald, 637-639, 642t

agenţi adjuvanti, fără rol definit pentru, 637 sindrom cardiorenal, 638

călduţă, 638

nerespondenţi, 637-638, 638f nepotrivire a presiunii de umplere dreapta-stânga, 638-639 rezistenţă vasculară sistolica foarte mare sau foarte scăzută, 639 Profil C: umed şi rece, 635f, 639

Profil L: uscat si rece, 639-641

Localizarea celulelor progenitoare, 50-52, 53f-54f

Celulele progenitoare. Vezi, de asemenea, celule progenitoare derivate din măduva osoasă, terapia celulară referitoare la; Evenimentele de fuziune a celulelor progenitoare cardiace şi, creşterea 63-66 a, reglarea, 54-55, 56f-57f

Cardiomiocite derivate din celulele progenitoare, mecanica,

58, 60f-62f

Prognoză

pentru AHF, 353

de pacienţi, cu IC, 501, 502b-503b

conversaţie despre, 508

previziuni de rezultat, 507-508, 508f

variabile de prognostic, 503-507

sărac, pentru DCM, 374b

Implicaţii prognostice ale disfuncţiei endoteliale, 287,

287f

Măsuri de prognostic, din testarea la efort şi antrenament, în HF, 838-839

Semnificaţia prognostică a CAD, în IC, 355 de apnee în somn, în IC, 482-483, 485, 486f-487f

Variabile de prognostic, pentru IC, 503-507 cauze, 504-505 radiografie toracică, 506 manifestări clinice, 505 afecţiuni comorbide, 505 demografice, 503-504

ECG, 506 biopsie endomiocardică, 507 teste de efort, 506 markeri inflamatori, 507 parametri metabolici, 506 activare neuroendocrină, 507 performanţă ventriculară şi hemodinamică, 505-506 Moartea celulară programată

şi supravieţuirea celulară, 828

supravieţuirea, prin metaboliţii de glucoză şi acizi graşi, 325 Citokine proinflamatorii, 95

în remodelarea cardiacă adversă, RAS şi interacţiunile dintre, 171-172, 174f

suprimarea transcripţională a, 173 suprimarea translaţională a, 173-174

Citokine inflamatorii proinflamatorii şi receptorii lor, biologia, 163-166, 164b

Efectul mediatorilor proinflamatori asupra funcţiei endoteliale, 172

Terapia farmacologică profilactică, pentru prevenirea MSC, 776-778

Utilizare profilactică, a ICD-urilor, 778-780 Propionil-L-carnitină (PLC), 326 Receptor pro(renină), 138-139 Inhibitor de proteazom, 846t, 847 Degradarea proteinelor, 303-304

Exprimarea proteinelor, inversarea, 828-829

Glicarea proteinelor şi formarea AGE, 409-411, 410f-411f

Protein kinaza (AMP-K), activată de AMP, 425

Protein kinaza A (PKA), 153-159, 199

Protein kinaza C (PKC), 17, 77, 140-142, 153-154, 322

Semnalizarea protein kinazei C, 411-412, 411f

Protein kinaza C/Gq/fosfolipaza, 17

Protein fosfataze şi defosforilarea proteinelor, activarea, 145

Sinteza proteinelor, 304-305

Căi de semnalizare dependente de proteine, G clasic, 140 Proteine. Vezi, de asemenea, protein kinaza dependentă de calmodulină;

Cardiomiopatie catecolamine: contractilitate cardiomiocite/conexiune moarte; Proteine contractile; proteină C reactivă; receptori cuplati cu proteina G (GPCR); proteine G; proteina de legare GATA 4; Metaloproteinaze de matrice; Proteine sarcomice, mutaţii ale citoscheletului, disc 123-124, 126f, 238-239, asociate cu membrană şi intercalculate, 239 structurale miocitelor, modificări ale, 237-238 scheletul sarcomer, 238

Mecanism proximal, 106-108

Probleme de publicare, cu RCT, 578, 579f PUFA. Vezi Acizi graşi polinesaturaţi Vasoconstricţie arteriolară pulmonară, hipoxie şi, 484 Presiunea capilară pulmonară (PCWP), 548 Reflexe de întindere pulmonară, 264, 265f

Q

Calitatea îngrijirii, măsurarea, cadru 560 pentru, 560-562, 561t

rezultate, 560-561

procese, 561

structuri, 562

Direcţii viitoare ale, 564f, 567-568 principiile generale ale, 560-562 sistemul de îngrijire a sănătăţii, rolul, 562 tehnologiei informaţiei în sănătate, rolul, 562 pentru HF, în SUA, 561t, 562-567

eficacitatea, 562-564, 563t, 564f echitatea, 564-566 centrarea pe pacient a, 564 calitatea, definirea, 560-562, 561t utilizări ale, 566-567

îmbunătăţirea continuă a calităţii, 561f, 566 plata pentru performanţă, 567

raportare publică, 566-567, 566b

Probleme legate de calitatea vieţii, despre MCS, 829

Quinapril, 663

R

RAAS. Vezi sistemul renină-angiotensină-aldosteron Race, genomics, and HF, 630-631

Minorităţi rasiale şi etnice, HF în, 716-719

afro-american, 716-719, 723-724

asiatic, 716-717

Chinez american, 716

caracteristici clinice ale, 716, 717t-718t, 718f răspuns la tratament medicamentos de către, 717-719

Inhibitori ACE, 717-718, 719f

**P-blocante, 718, 719f**

dinitrat de izosorbid plus hidralazină, 718-719, 720f

Hispanic, 716-717 Ablaţie cu radiofrecvenţă, 769, 782 Radiografie. Vezi Radiografia toracică Imagistica radionucleară: focus pe PET, 317-318, 318f Angiografie cu radionuclizi, 527

Tehnici cu radionuclizi, 385-386, 386f

Ventriculografie cu radionuclizi, 246, 246t Studii randomizate controlate (RCT)

în context, al dezvoltării medicamentelor: studii tranzitorii,

584, 583t

analiza şi raportarea datelor pentru intervalul de doze şi obiectivele 577-578, în studii de tranziţie,

584

componente fundamentale ale, 570-576

controale, randomizare şi orbire, 572-573 obiective, 573-576

urmărire şi aderenţă, 573

ipoteza, designul studiului şi, 570-572, 571f populaţie de pacienţi, 572

interpretarea, 598-599 aspecte operaţionale ale, 579-582, 579f

centru coordonator, 580

DSMC, 580-581

comitetul pentru obiective sau evenimente clinice, 581

investigatorii de amplasament, 581-582

studiază conducerea, 579

sponsorul studiului, 579-580

subiecte de studiu, 582

pozitiv, limitări ale, 598-599 probleme de publicare cu, 578, 579f dimensiunea eşantionului şi puterea statistică referitoare la, 576-578 în anumite setări clinice, 586-591

AHF, 586-587, 588t-589t

cu dispozitive şi intervenţii chirurgicale, 587-590, 591f de instrumente şi strategii de monitorizare, 590-591

Ranolazină, 325, 731

Inhibitori ai rapamicinei, ţintă, 796t Mişcarea oculară rapidă (REM), 478

RAS. Vezi sistemul renină-angiotensină, mecanismele de semnalizare moleculară ale

Controlul ratei

medicamente pentru, 769, 771 terapie nefarmacologică pentru, 769-770 controlul ritmului v., 770-771, 770f-771f

Motivaţie, pentru dezvoltarea ghidurilor de practică, ipoteze inerente 594-595, 595, 595b

justificare, 594-595

RCT-uri. Consultaţi Studii controlate randomizate

Specii reactive de oxigen (ROS), 185, 408-409, 409f generarea de, 143-145, 144f

hipoxie şi reoxigenare, stres oxidativ, inflamaţie şi disfuncţie endotelială, 484

în remodelarea miocardică, reglarea 190-192, 190f-191f, a turnover-ului matricei interstiţiale, de către fibroblaste cardiace, 193

Modificări induse de specii reactive de oxigen (induse de ROS), în manipularea calciului, 193

Fenotipul indus de specii reactive de oxigen (indus de ROS), în miocite cardiace, mecanisme ale, 190-192, 190f-191f

Proteina care interacţionează cu receptorul (RIP), 90-91

Proteina care interacţionează cu receptorul 1 (RIP1), 90-91

Receptori tirozin kinaze, 140

**Antagonişti ai receptorului P, 628**

**Densitatea receptorului P1, polimorfismele receptorilor P 677-678 şi antagoniştii receptorului P,**

628

Recul/aspirare, 216, 218f

RECUPERARE, 174-176

Agenţi recreativi, efecte cardiotoxice ale, 621 Fracţie de ejecţie redusă, CAD şi, IC cronică în,

356-362, 358f

Reflexe

baroreceptor arterial, 256, 261-263, 261f-263f cardiopulmonar, 263-264, 264f excitator, 267

chemoreceptor periferic, 264 stretch pulmonar, 264, 265f

Condiţii refractare, 653-657

Regenerare. Vezi Repararea şi regenerarea miocardului, bază celulară pentru

Proteine reglatoare. Vezi Metabolismul şi schimbarea deranjan ale Ca2+, în abundenţă de proteine reglatoare ale Ca2+

Regurgitare

IMR, 809

mitrală, 448-451

tricuspid, 453

Respitalizare, pacienţi cu risc pentru, 861

Reinfarct, 361

Respingere, cu transplant cardiac, 793-794, 794t-795t

Relaxare, 215-216, 221, 221f

auxotonic, 217, 219f

izovolumic, 216, 216f-217f

rata de, postîncărcare şi, 217f

REM. Vezi Mişcarea rapidă a ochilor

Remodelarea. Vezi, de asemenea, remodelare cardiacă, adverse, RAS şi, interacţiuni între; Remodelarea ventriculară stângă, rolul de; ECM miocardică; Remodelarea inversă; Remodelarea ventriculară

conceptul de, 232-233, 233f

după IM, magnitudine de, 233-235, 234f miocardic, ROS în, 190-192

Chirurgie de remodelare

Cleveland Clinic abordare la, 812-813

în DCM, 813

Dor procedura pentru, 812, 812f

în cardiomiopatia ischemică, 811-812

RENAŞTEREA, 174-176

Funcţia renală

modificări în, 291, 292f

Peptida natriuretică de tip B, 296-297, 297f axa cardiorenală şi GMP ciclic, 294, 294f CHF referitoare la, 291, 294-296 peptide natriuretice himerice: CD-NP, 297-298, 298f CRS, 298f CRS

căile peptidelor natriuretice: activatori ai guanilil ciclazelor cu particule renale, 295-296 calea no-SGC/CGMP: mecanism puternic de renovazodilatare, 294-295, 295f-296f

optimizarea semnalizării SGC şi PCG, în rinichi, în CHF, 298

inhibarea fosfodiesterazei, 298 sare şi apă, reglarea renală a, 291-292, markeri 292f-293f ai, 552-556

Insuficienţă renală, transplant cardiac cu, 796

Guanilil ciclaze în particule renale, activatori ai, 295-296 Reglarea renală, a sării şi apei, 291-292, 292f-293f Renina, 134-135

Sistemul renină-angiotensină (RAS)

remodelare cardiacă adversă şi, interacţiuni între, 171-172, 174f

mecanisme de semnalizare moleculară ale, 134 căi de semnalizare mediate de angiotensină II, 139-146 direcţii viitoare ale, 146

local, 135-137

aspecte noi ale, 137-139, 138f sistemice, 134-135, 135f

rolul lui, 282-284, 283f

Blocarea renină-angiotensină-aldosteron, 706-708, 707t, 708f-709f, 710t

Calea renină-angiotensină-aldosteron (RAAS): terapie şi genomică, 627, 627f, 628t

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), 95, 459 inhibitori ai ECA, potenţiale interacţiuni medicamentoase ale, antagonismul 670-671 al, 659, 660f

blocarea, caracteristicile şi beneficiile, 668-669 severitatea bolii şi efectul medicamentului, 663t, 668 factori genetici şi rasiali care influenţează răspunsul la, 669 la pacienţii cu FEVS conservată, inhibarea, 669 ca strategie preventivă, inhibarea, 668-669 direcţii viitoare pentru, 671 363 modulatori

Clasificarea NYHA referitoare la, 662-665, 670-671 agenţi specifici pentru, caracteristici şi recomandări de dozare pentru, 669-670, 670t-671t

remodelare ventriculară influenţată de, 660-662 studii clinice ale, 662, 662f observaţii experimentale ale, 660-662, 661f

**900 Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), inhibarea capacităţii funcţionale şi a simptomelor, 660, 663**

Inhibitori ECA, studii de, 663

ARB, 659-660, 663-669 efectele hemodinamice ale, 659-660, 660f asupra morbidităţii şi mortalităţii, 663-668

Inhibitori ECA, studii cu, 663-664, 663t blocante ale receptorilor de aldosteron, studii cu, 667-668, 667f, 671t

blocante ale receptorilor angiotensinei II, studii de, 664-667, 665t

implicaţii clinice ale, 668 Mecanismul renovasodilatator, 294-295, 295f-296f Reoxigenare şi hipoxie, specii reactive de oxigen, stres oxidativ, inflamaţie şi disfuncţie endotelială, 484

Hipertensiune arterială rezistentă, tratament cu dispozitive, 713 Muşchiul respirator, 305-308

funcţia de, 307

perfuzie de, 307-308, 308f antrenament de, 308, 309t

Somn neliniştit, 487

Cardiomiopatie restrictivă (RCM), 428-429, 428f baza genetică a, 428-429

Resincronizare şi disincronie, efecte sistolice ale, 208, 209f

Revascularizare. Vezi şi Revascularizare coronariană miocardică, 365-366, 366f

Remodelare inversă, 119, 120b-121b, 243-245 blocanţi ai receptorilor de aldosteron, 243 dispozitive de constrângere cardiacă referitoare la, 244 abordare de resincronizare cardiacă, 244 transplant de celule, 243-244 abordare antrenament cu exerciţii, 244-245 abordare chirurgicală, abordare farmacologică243, abordare farmacologică24

Reversibilitatea disfuncţiei VS indusă de terapia cancerului,

852

Febră reumatică, 496

Artrita reumatoidă, 380

HF şi, 618-619

Controlul ritmului, controlul ratei v., 770-771, 770f-771f Rifampin, 796t

Funcţia ventriculului drept, evaluarea, 537-538 Nepotrivirea presiunii de umplere dreapta-stânga, 638-639 RIP. Consultaţi Proteina care interacţionează cu receptorul

RIP1. Vezi proteina care interacţionează cu receptorul 1 ROS. Vezi Specii reactive de oxigen Receptor Ryanodine (RyR2), 34-35, 35t Modele murine mutante ale receptorului Ryanodine, 429-430 RyR2. Vezi receptorul de Ryanodine

S

Dimensiunea probei şi puterea statistică, RCTS referitoare la, 576-578 Proteine sarcomice, mutaţii ale, 39-43, 40t

comutatoare izoforme, 40-41, 41f reglarea dependentă de fosforilare a, 41-43, 41t proteinele scheletului sarcomeric, 238

Reticulul sarcoplasmatic, în inimile care suferă, 35, 35t SCD. Vezi Moarte subită cardiacă

Procesul SCD-HeFT, 777

Sclerodermie, 379-380

Instrumente de screening pentru tulburări cognitive, 871-873, 872t AMT, 872-873

CAMDEX, 872-873

CASI, 872

CDT, 872

GPCOG, 873

MMSE, 872-873

MoCA, 872-873

Insuficienţă mitrală secundară, 451

Prevenţie secundară, a SCD, 696t, 697-698

Studiu de prevenire secundară, meta-analiză a, 781, 782f Deficienţă de seleniu, 382-383

Auto-îngrijire, pentru tulburări cognitive, cu IC, 870-871 Paradigma de auto-îngrijire

membrii familiei şi îngrijitorii, educaţia, 861 factori de interferenţă, 861

reinternări, pacienţi cu risc pentru, 861

SERCA, 35-36, 35t, 121-123, 156, 206-207, 410, 675-676, 731, 734-735

Factorul de răspuns seric (SRF), 8-9, 9f

oaie. Vezi Hipertensiune sistolică în Programul pentru bătrâni SHF. Vezi Insuficienţă cardiacă sistolică

Şoc

monitorizare cardiogenă, hemodinamică pentru, 639-640 inadecvat, din terapia cu dispozitiv, 698

MCS pe termen scurt, 819-822

Semnal mediu ECG, 385

Sildenafil, 735-737, 736f

Tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT), 868 cu agenţi marcaţi cu tehneţiu 99m, 534 cu taliu-201, 533-534

Fiziologia ventriculului unic, fontan şi, 457-458, 458f Sirolimus, 792-793

Investigatorii de la faţa locului, pentru RCT, 581-582

6 minute de mers pe jos, 837-838

Alterări ale muşchilor scheletici şi diafragmatici, 300 muşchii diafragmei şi respiratori, 305-308 SM, 300-308

cuplaj de excitaţie contracţie, 303-305 compoziţia fibrei, 302-303 masa de, 301-302, 302f

mecanisme de inflamare a, 304f-305f, 305 metabolismul, 303

stadiile HF şi modificări ale, 300

alterari vasculare, 300-301

Muşchiul scheletic (SM), 300-308

atrofia, mecanismele, 303-305, 304f

degradarea proteinelor, 303-304

sinteza proteinelor, 304-305

fluxul sanguin la, 279-280

reflexe excitatorii care decurg din, 267

compoziţia fibrelor, 302-303 inflamaţia, mecanismele, 304f-305f, 305 masa, 301-302, 302f

metabolismul, 303

Transplant de mioblast scheletic, 746

SLE. Vezi Lupus eritematos sistemic

Dormi

sisteme cardiopulmonare influenţate de, 479-480 neliniştit, 487

Apneea în somn, în IC

stare hiperadrenergică, a IC, mărită de, 485 şi hipopnee, stadii de somn, polisomnografie şi definiţii ale, 477-479, 478f-480f

în insuficienţa cardiacă diastolică izolată, 482-483

mecanisme ale, 482-483

CSA, 482-483

OSA, 483, 712

consecinţe patologice ale, 483-485, 484f excitaţii, 484-485

anomalii ale gazelor din sângele arterial, 483-484 presiune intratoracică negativă exagerată, 485, 485f semnificaţie prognostică a, 482-483, 485, 486f-487f în insuficienţa cardiacă sistolică, 480-482, 481f, 481t

gen şi, 481-482, 482f

OSA şi CSA, 481, 481f

Etapele somnului, 477-479, 478f-480f

Tulburări de respiraţie în somn, 477

sisteme cardiopulmonare, efectele somnului asupra, 479-480 respiraţia Cheyne-Stokes, istoricul şi redescoperirea, 477 cu tulburări cognitive, 869

polisomnografie, stadii de somn şi definiţii ale apneei şi hipopneei în somn, 477-479, 478f-480f

apnee de somn

în HF, mecanisme de, 482-483

în insuficienţa cardiacă diastolică izolată, 482-483

în insuficienţa cardiacă sistolică, 480-482, 481f, 481t Tulburări de respiraţie legate de somn, 265-266, 266f SM. Vezi Mușchiul scheletic

proteine G mici, 23

Proteine mici de legare a GTP, 143, 144f

Schimbător de sodiu-calciu, în inimi care suferă, 36, 36f-37f GC solubil (sGC), 294-295

şi semnalizare PCG, în rinichi, optimizarea 298 receptorilor TNF solubili, 174-176, 176f

SOLVD. Vezi Studii despre disfuncţia ventriculară stângă Sorafenib, 848t

Sotalol, 768

America de Sud. Vezi America Centrală şi de Sud

Populaţii speciale, HF în, 716

bătrâni, 719-722

caracteristici clinice ale, 719-720

fiziopatologia, 720-721, 721t terapie pentru, 722

Clasificarea NYHA referitoare la, 717-718

managementul ambulatoriu al, 857

rasă sau etnie, 716-719

caracteristici clinice ale, 716, 717t-718t, 718f răspuns la tratament medicamentos de către, 717-719

femei, 722-725

caracteristici clinice ale, 722-723

terapie pentru, 723-725

Ecocardiografie de urmărire pe bază de speck, 539, 540f-541f SPECT. Vezi Tomografie computerizată cu emisie de foton unic Spectroscopie, RMN, 315-317, 316f-317f Ceramidă derivată din sfingolipide, 145-146 Spironolactonă, 651, 777 Src kinaze din familia, 140-141 SRF. Vezi factorul de răspuns seric

Sunătoare, receptor ST2 796t, 549

ACS și, 549 biologia, 549 HF și, 549, 550f rezumat al, 549 Stadiul D HF, 351 Statine, 180-181, 180f-181f, 390, 732-733, 733f, 733f, 7697, analiză statistică, probleme specifice, 7697, analiză statistică

aortică, 451

mitrală, 452-453

STICH. Vezi Tratamentul chirurgical al rigidității insuficienței cardiace ischemice, 218

camera, 218-219, 220f miocardic, 219-221

pasiv, 413-414 vâscoelastic, 221-222, 222f

Stimuli și căi care mediază moartea miocitelor cardiace, în IC, 94-95

Imagistica strain and strain rate, 526-527 Strategii, emergente, în tratamentul IC, 728 diureza și natriureza, 729 terapia genică, 733-735, 734f

**Sistem de semnalizare P-adrenergic, 734 sistem de manipulare a calciului, 734, 735f supraviețuirea cardiomiocitelor, 734-735 agenți imunomodulatori, 732-733**

PUFA, 733

statine, 732-733, 733f

inotropi, 729-731, 730f

sensibilizator de calciu, 729-730

activatori cardiaci de miozină, 730-731 istaroximă, 731

modulatori metabolici, 731-732, 732f

L-Carnitina, 731-732

perhexilină, 731 ranolazină, 731 trimetazidină, 731 antagonism neurohormonal, 728

antagoniști ai adenozinei, 729 antagoniști ai endotelinei, 728 ularitidă, 729

antagoniști ai vasopresinei, 728

alte terapii noi, 735-738 inhibitor al curentului f în nodul sinoatrial, 737 sildenafil, 735-737, 736f testosteron, 737-738 stimulare vagală, 737 de etiologii specifice, 738-739

rezistenţă la insulină, HF şi, 738

cardiomiopatie peripartum, 738-739 Risc de accident vascular cerebral, în IC, 766

Studii. Vezi, de asemenea, Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) - studiu conservat; Studiu privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol; Prevenirea efectelor cardiace Studiu de evaluare cu inhibitori ECA, 663-664 cu blocanţi ai receptorilor de aldosteron, 667-668 ai blocanţilor receptorilor angiotensinei II, 664-667, 665t clinic, al remodelării ventriculare, 662, 662f CORONA, 180-181 asociere geno6me-181

Studii ale disfuncţiei ventriculare stângi (SOLVD), 503-504, 506, 574, 662, 664, 668, 717-718, 723, 760, 766-767, 772, 774, 838

Studii ale terapiei orale cu enoximone în inima avansată

Eşec (ESENTIAL), 880

Uimitor. Vezi Hibernare/uimire Metabolismul substratului, defect, detectarea, 314-320 Selectarea substratului, pentru oxidare, modificări în, 109-110 Absorbţia substratului, prin diferenţe AV, 314-315 Moarte subită cardiacă (SCD), în HF, 361-362, 361-362, 361-362, 364, 9 terapie referitoare la dispozitivul vasoconstrictoare endoteliale referitoare la, 361-362, 361f HCM referitoare la, 395-397, 397b, 400, 403-404 mortalitatea de la, 773-774, 773f evaluarea riscului pentru, 774-776

teste electrofiziologice, 775

variabilitatea ritmului cardiac, 776

Moarte subită cardiacă (SCD), în IC (continuare)

LVEF, 774, 774f

Dispersia QT, 776

alternanţi de repolarizare, 776 electrocardiografie medie a semnalului, 775 aritmie ventriculară, 774, 775f

Moarte subită cardiacă (SCD), terapie farmacologică profilactică pentru prevenirea, 776-778 amiodarona, terapie farmacologică cu, 777 agenţi antiaritmici, terapie farmacologică cu, 777-778

aritmii, efectul terapiilor IC asupra, 776-777

Inhibitori ECA şi ARBS, 776-777

**P-blocante, 776**

spironolactonă, 777

statine, 777

dronedarona, terapie farmacologică cu, 778 Sunitinib, 846t, 848t, 850

Anionii superoxid, oxid nitric, inactivarea, prin, 282, 282f Chirurgie. Vezi şi Chirurgie de remodelare

în RCT, 587-590, 591f

pentru aritmii ventriculare, 782

Abordări chirurgicale, pentru a inversa remodelarea, 244

Consideraţii chirurgicale, pentru transplantul cardiac, 790-791, 791f

Miectomie chirurgicală, pentru HCM, 403-404, 404t

Tratament chirurgical

pentru adulţi cu CHD, 462

de insuficienţă cardiacă congestivă cronică, 802

din DCM, 392-393

Tratamentul chirurgical al insuficienţei cardiace ischemice (STICH), 803-804, 811-813

Tahiaritmie ventriculară susţinută, cu aritmii ventriculare, în IC, 780-783

Activare simpatică, 257-259, 257f-258f retragere parasimpatică şi, 257-259

Sistemele nervoase simpatic şi parasimpatic, modificări ale, 254

activitate la om referitoare la, 254-257, 255f secvenţe baroreflex-frecvenţă cardiacă, 255 secvenţe de nervi baroreflex-simpatic, 256 catecolamine, 254-255 analiză spectrală încrucişată, 256-257 variabilitatea ritmului cardiac, 256 microneurografie, 256 microneurografie

consecinţe clinice, 259-260

cardiac, 259

exerciţiu, 259, 260f

mortalitate, 259-260, 260f

periferic, 259

direcţii viitoare ale, 272

afectarea funcţiei sistolice, IC cu, 257-259 mecanisme ale, 260-269, 261f

activare simpatică şi retragere parasimpatică, 257-259

implicaţii terapeutice ale, 269-271

Efecte simpatolitice ale P-blocantelor, 678 Medicamente simpatomimetice, 773 Sincopă, inexplicabilă, 783-784

SYS-EUR. Vezi Hipertensiunea sistolică în Europa

Lupus eritematos sistemic (LES), 379

RAS sistemic, 134-135, 135f

ACE, 135

angiotensinogen, 134

renin, 134-135

Ventriculul drept sistemic, 456-457, 456f

Disfuncţie sistolică, 198, 199f

determinanţi celulari şi moleculari, 198-200 disincronizare şi resincronizare, efecte sistolice ale, 208, 209f

functia sistolica

regulament bataie la bataie din, 202-203, 203f

măsuri integrative ale, 203-205, 204f măsurarea, prin relaţii presiune-volum, 200-202, 201f

impactul încărcării pericardice asupra, 205

tratarea interacţiunii 206-208, 207f ventricular-arterial, 205-206, 206f

Funcţia sistolică. Vezi şi Disfuncţie sistolică

afectat, HF cu, 257-259

Insuficienţă cardiacă sistolică (SHF), 213, 216, 219, 610-611, 612f apnee în somn, 480-482, 481f-482f, 481t

Hipertensiunea sistolică în Europa (SYS-EUR), 441

Programul pentru hipertensiune sistolică la vârstnici (SHEP), 441

Proprietăți sistolice, măsurarea, la pacienții cu DHF, 222-224, 223f

Rezistența vasculară sistolică, foarte mare sau foarte scăzută, 639

T

DCM indus de tahicardie, 383-384

TAH. Vezi Inima artificială totală

Sistem de asistență ventriculară transseptală percutanată TandemHeart (PTVA), 821, 823f

Agenți terapeutici vizați, 847-850, 848t bevacizumab, 848t, 849

imatinib, 846t, 848t, 849-850, 850f

sunitinib, 846t, 848t, 850

trastuzumab, 846t, 848t, 849

Testosteron, 737-738

Talasemia, 383

Teofilina, 490

Agenți terapeutici, vizați, 847-850

Ținte terapeutice și diagnostice, modularea, 80-81, 80t

Abordări terapeutice, dezechilibru metabolic, pierdere în greutate, caşexie, în CHF, 337-341

Terapii. Vezi şi P-Blocker therapy, în CHF; Terapie de resincronizare cardiacă; Terapie celulară, pentru repararea și regenerarea miocardului; Terapia celulară, la pacienții cu IAM și IC; Terapie pe bază de celule și inginerie tisulară; Evaluarea diagnostica, a DCM; Terapie medicală

pentru decompensare acută, 636-641 congestie și presiuni de umplere, 636 monitorizare hemodinamică directă, 639-641 presiune de umplere, nivel optim de, 635f, 636-637, 637f

profil B: umed și cald, 637-639, 642t profil C: umed și rece, 635f, 639 profil L: uscat și rece, 639-641 vasodilatator, inotrop v., 639, 639t antiaritmic, pentru miocardită, 475, 475, oxidativ și anticoagulant animal, 4736, stres oxidativ, modele, de

HF, 188-189, 188t

anti-TNF, eşec de, 176-178, 177f-178f

antiviral, 472-473, 473t

parenteral cronic, rol de, 876-877

inotrop parenteral cronic, 877

dilatator inotrop parenteral cronic, 877-882 vasodilatator parenteral cronic, 880-882, dispozitiv 881t, 694

pentru vârstnici, în HF, 722 experimental, pentru HCM, gena 404, 733-735

în HFPEF, modalităţi de, 710-713 imunomodulator, 473-474 de inducţie, în perioada perioperatorie, 792 inotrop, în AHF, 604, 606t staţionar, monitorizarea, 548 pe termen lung, pentru pacienţii cu IC, cu valvă mitrală CAD, 355366

nonfarmacologic, pentru controlul ratei, 769-770 şi rezultat, pentru LVNC, 427-428 ambulator, monitorizare, 548 preventiv, pentru tromboză, 760-762 profilactic farmacologic, pentru prevenirea MSC, 776-778

chirurgical, pentru adulţi, cu CHD, 462

pentru femei în HF, 723-725

Deficit de tiamină, 382

Tiazide, 650-651

Tiazolidinedione, 621

Tioredoxină, 186

Sistemul Thoratec VAD, 823-824, 824f

Ecocardiografie tridimensională, 526-527, 539f Tromboembolism

aspirina pentru, 760, 761f

warfarină pentru, 756f, 760-762, 762t

Tromboza, managementul, 753, 755-760 arterial, 755, 756f

fibrilaţie atrială şi tromb atrial stâng, 758-759, 758f, 759t

camere, 754-755 stază sanguină, 755 leziune endocardică, 754-755 hipercoagulabilitate, 755, 755f

CHF, 755-757, 757f

circulaţie, forţe dinamice ale, 755-760

DVT, 759-760

viitorul, 762, 763f, 763t hemostaza şi, 753-754, 754f intracardiac, după MI, 757-758 în anevrismele ventriculare stângi, la pacienţii cu IC, 758 clasificarea NYHA referitoare la, 755-758, 762

Tromboza, managementul (Continuare)

terapie preventivă pentru, 760-762

aspirina, pentru prevenirea tromboembolismului, 760, 761f

warfarină, pentru prevenirea tromboembolismului, 756f, 760-762, 762t

TIMP-uri. Vezi Inhibitori de ţesuturi, ai MMP-urilor

Imagistica Doppler tisulară, 204, 217

Ingineria tisulară şi terapia celulară, 742

Inhibitori tisulare, ai MMP-urilor (TIMP), 77-80, 124-127, 226

Fosforilarea titinei şi proprietăţile pasive ale miocitelor, 43, 44f

TNF. Vezi factorul de necroză tumorală

TNF-a. Vezi factorul de necroză tumorală

Inima artificială totală (TAH), 818-819

Toxicitatea antraciclinelor, 845

Reglementarea transcripţională, a MMP-urilor, 76, 76f

Suprimarea transcripţională a citokinelor proinflamatorii, 173

Transgeneza, utilizarea, 111, 111f Studii tranzitorii, 582-584, 583t

Suprimarea translaţională, a citokinelor proinflamatorii, 173-174

Transplantul. A se vedea, de asemenea, Transplantul cardiac, 820t, 822-827, 882 cell, 243-244

inima, 725, 725f, 725t

mioblast scheletic, 746

pentru aritmii ventriculare, 782

Trastuzumab, 620, 846t, 848t, 849

Aderenţa la tratament, 854-855

Regurgitarea tricuspidiană, 453

Chirurgia valvei tricuspide, 809-810

Trimetazidină, 325, 731 Trimetoprim-sulfametoxazol, 796t

Troponin, 551-552

AHF şi, 551-552, 556f

biologia, 551

CHF şi 552

rezumatul, 552

Receptorul factorului de necroză tumorală TNFR1, 11, 90-91, 91f, 163-164

Receptorul 2 al factorului de necroză tumorală (TNFR2), 163

Receptorii factorului de necroză tumorală (TNF), solubili, 174-176, 176f

Superfamilia factorului de necroză tumorală (TNF), 163

TNF, 163, 164f-165f

TWEAK, 163-164

Factorul de necroză tumorală-a (TNF-a), 11, 12f, 90-91, 145-146, 191, 282, 324-325

Inductor slab al apoptozei, asemănător factorului de necroză tumorală (TWEAK), 163-164

TWEAK. Vezi factorul de necroză tumorală inductor slab al apoptozei

Tirozin kinaze

non-receptor, 140-145

receptor, 140

U

Ularitide, 729

Ultrafiltrare şi dializă, 655-656

Stiluri de viaţă nesănătoase, schimbarea, 856

Reţeaua Unită de Partajare a Organelor (UNOS), 789

V

VAD. Consultaţi Dispozitiv de asistenţă ventriculară

Stimularea vagală, 737

Valganciclovir, 796t

Proces VALID. Vezi Valsartan în studiul privind disfuncţia diastolică Valsartan, 665-666

Studiul Valsartan în disfuncţia diastolică (VALIDD), 442, 442f

Funcţia supapei, evaluarea, 534-535

Chirurgie valvulară

aortică, 810-811

pentru disfuncţia ventriculară stângă, 807-811 tricuspidian, 809-810

Boala cardiacă valvulară, IC ca urmare a, 445

insuficienţă aortică, 445-446, 446f acută, 445, 446f

CHF in, management of, 446-448

cronică, 445-446, 446f

stenoză aortică, 451

acută, 451

cronică, 451

tratamentul, 451-452

terapie medicală pentru, 447-448

Boala cardiacă valvulară, IC ca urmare a (Continuare) insuficienţă mitrală, 448-451

acută, 448, 449f

cronică, 449-450

inversare a, disfuncţie ventriculară stângă în, 450 secundar, 451

stenoză mitrală, 452-453

regurgitare tricuspidiană, 453

Alterări vasculare, 300-301

Transducţia semnalului vascular, modificări ale, 284

Reactivitatea muşchilor netezi vasculari, anomalii

în,285-286

Vasodilatatoare. Vezi şi Vasodilatatoare intravenoase endoteliale, 360 inotrop v., 639, 639t

Vasopresină, 460

Antagonişti ai vasopresinei, 656-657, 728

Velcade. Vezi Bortezomib

VE-LVAD. Vezi modelul electric ventilat

Model ventilat-electric (VE-LVAD), 825-826

Aritmii ventriculare, 771-784

în IC, cauze de, 772-773

droguri, 773

anomalii electrolitice, 773 factori mecanici, 772, 772f factori neurohormonali, 772-773
boala structurală subiacentă, 772 în IC, tahiaritmie ventriculară susţinută cu, 780-783

terapie medicamentoasă antiaritmică, 781-782

Procesul AVID, 780-781, 781f

CIDS, 781

ICD-uri, 780

ablaţie cu radiofrecvenţă, 782

studiu de prevenire secundară, meta-analiză a, 781, 782f chirurgie, 782

transplant, 782

ICD-uri, utilizarea profilactică a, 778-780

beneficii de, 779-780

în cardiomiopatia hipertrofică, 782-783

cardiomiopatie ischemică, studii în, 778 cardiomiopatie nonischemică, studii în, 778-779
pentru sincopă inexplicabilă, 783

LVEF şi NSVT, ca predictori de supravieţuire, 774, 775f

SCD

în IC, mortalitate din, 773-774, 773f

în HF, evaluarea riscului pentru, 774-776

Aritmii ventriculare (continuare)

terapie farmacologică profilactică pentru prevenirea, 776-778

Dispozitiv de asistenţă ventriculară (VAD), 725, 789, 793

Contractilitate ventriculară, 223

Funcţia ventriculară, modificări în. Vezi Insuficienţă cardiacă diastolică

Performanţa ventriculară, 222-223

Tahiaritmii ventriculare, tratamentul, 783-784

cu cardiomiopatie, 783

cu cardiomiopatie hipertrofică, 783-784

cu sincopă inexplicabilă, 784

Descărcare ventriculară, biologică, 828-829

Cuplaj ventricular-arterial, 206f

Verapamil, 796t

Viabilitate. Vezi şi Viabilitatea miocardică

de cardiomiopatie ischemică, 530-534, 532f

Miocardită virală şi nonvirală, IC ca urmare a, 465 cardiomiopatie legată de, 467-470

markeri biochimici ai, 468

caracteristici clinice ale, 467-468, 468b biopsie endomiocardică pentru, 469-470, 469t, 470f, 471t HF, prezentări în, 467, 467b testare cardiacă neinvazivă pentru, 468-469, 46965b, 469b, 469b, 469b, 467b cardiomiopatie, patogeneza, 465-467, 466f

tratament pentru, 470-472 terapie antiaritmică, 472 agenţi antiinflamatori, 470-472 activitate fizică, 470 terapie specifică, 472

Cardiomiopatie virală, 378

Rigiditate vâscoelastică, 221-222, 222f

Vitamine, 392

Supraîncărcare volum, gestionarea, 650, 651t

diureza

gradul de, 652, 652f riscuri cu, 652-653, 653f diuretice

combinație de, 651-652

rezistența și managementul, 653, 654f tipuri de, 650-651

stări refractare, 653-657 antagoniști ai adenozinei, 656, 656f agenți dopaminergici, 655 agenți inotropi, 655, 655f

Supraîncărcare de volum, managementul (Continuare) peptide natriuretice, 656 ultrafiltrare și dializă, 655-656 antagoniști ai vasopresinei, 656-657

Starea volumului, evaluarea, 517-518

W

Warfarină, pentru prevenirea tromboembolismului, 756f, 760-762, 762t

Risipire, 336-337

Apa și sare, reglarea renală a, 291-292, 292f-293f Înțărcare

din terapia inotropă parenterală cronică, 882

de la vasodilatatoare intravenoase, 642

și utilizarea, de agenți inotropi intravenosi, 642-643 Pierdere în greutate

în CHF, abordări terapeutice pentru, 337-341

OSA și, 488

Managementul greutății și exerciții fizice regulate, pentru tulburări cognitive, cu IC, 871

Femei, HF in, 716, 722-725

caracteristici clinice ale, 722-723

terapie pentru, 723-725

Inhibitori ACE, 723, 723f, 724t

antagoniști de aldosteron, 723

ARB-uri, 723, 724f

**P-blocante, 723, 724t**

resincronizare cardiacă, 724-725 digoxină, 724 transplant de inimă, 725, 725f, 725t ICD-uri, 725

dinitrat de izosorbid plus hidralazină, 723-724 VAD, 725

X

XLCM. Vezi cardiomiopatie dilatată legată de X

Cardiomiopatii legate de X, 421-424 genele cardiomiopatiei şi miopatiei scheletice se suprapun, 423-424

XLCM, 421-423

Cardiomiopatie dilatată legată de X (XLCM), 421-423 DCM autozomal dominant, 422-423

sindromul Barth, 421-423

lamin A/C, 423

Z

Zinecard. Vezi Dexrazoxan

Revizuirea dovezilor medicale este în mod natural cel mai esenţial proces în elaborarea ghidurilor; se asigură că sunt formulate recomandări precise şi utile cu privire la eficacitatea şi utilizarea unor strategii speciale de tratament37-38

(Casa 40-3). Eforturile continue vizează îmbunătăţirea acestui proces prin

*Pentru definiţia B şi C, vezi Tabelul 40-2.

*ACC/AHA, Fundaţia American College of Cardiology/American Heart Association; CCS, Canadian Cardiovascular Society; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie (2008); HFSA, Heart Failure Society of America (2006); LV, ventricular stâng; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; SBP, tensiune arterială sistolica.*

si vasodilatatie. Cu toate acestea, această teorie nu a fost susţinută de rezultatele studiului randomizat de evaluare a insuficienţei cardiace congestive şi a eficacităţii cateterizării arterei pulmonare (ESCAPE), care a arătat că adăugarea

a unui cateter de arteră pulmonară la o evaluare clinică atentă

consumul de oxigen (Vo2max) înainte şi după 8 săptămâni de

terapie cu aspirina (325 mg/zi) la pacientii cu masina dilatata

diomiopatie luând enalapril. Ei au raportat că aspirina a scăzut DLCO cu 15%, cu o scădere asociată şi semnificativă a Vo2max şi a timpului de efort. Spaulding şi asociaţii107 au administrat aspirină (325 mg/zi) sau ticlopidină pt.

7 zile la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi a studiat răspunsul hemodinamic la o doză unică de 10 mg de enalapril. Spre deosebire de modificările hemodinamice observate la pacienţii cărora li s-a administrat ticlopidină, administrarea de enalapril la cei care au luat aspirină nu a scăzut rezistenţa vasculară sistemică sau presiunea arterială medie şi nu s-a observat creşterea debitului cardiac. Într-o analiză de cohortă din studiul SOLVD, Al-Khadra şi colegii108 au demonstrat că utilizarea agenţilor antiplachetari a fost asociată cu lipsa unui beneficiu aditiv de supravieţuire de la inhibitorul ECA enalapril. Într-o metaanaliză a studiilor cu inhibitori ai ECA, îmbunătăţirea rezultatelor clinice a continuat să fie evidentă la pacienţii cărora li s-a administrat aspirina la momentul iniţial, deşi amploarea beneficiului a avut tendinţa de a fi mai mică.109 Doza de aspirină aleasă poate fi importantă. Studiile în care au fost utilizate mai puţin de 325 mg nu au arătat că aspirina dăunează efectelor hemodinamice ale inhibitorilor ECA.110

Recomandările actuale susţin evaluarea independentă a indicaţiei pentru inhibitorii ECA şi aspirina.86 Clopidogrelul, un antagonist al receptorului de adenozin difosfat, nu ar fi de aşteptat să interacţioneze negativ cu beneficiul terapeutic al inhibitorilor ECA. Warfarina şi antiplachetare

de antagonişti de renină, care, atunci când sunt adăugate la ACE standard

terapia cu inhibitori, ar trebui să producă o inhibiţie mai completă

a RAAS şi, prin urmare, minimizaţi atât angiotensina II, cât şi „descoperirea” aldosteronului.112-113 * * 116

Viitorul este promiţător pentru selecţia populaţiilor de pacienţi care sunt cel mai probabil să beneficieze de antagoniştii RAAS. Tehnologia care permite analiza genomică a polimorfismelor genetice definite avansează rapid. Astfel de analize genetice au permis deja caracterizarea polimorfismelor multiple în sistemul receptorilor adrenergici, dintre care unele identifică pacienţii cu risc crescut de a dezvolta insuficienţă cardiacă sau progresie rapidă odată ce apar simptomele.114-

116 Lucrări similare pentru RAAS pot urma. Cu toate acestea, inima

eşecul este o boală complexă care progresează ca răspuns la

Numeroase întrebări despre rolul antrenamentului fizic în

insuficienta cardiaca raman fara raspuns. Unele dintre acestea au fost

modalităţi de antrenament fizic pentru pacienţii cu inimă sistolice

eşecul sunt probleme încă neexplorate. De asemenea, discutabil este

utilitatea relativă a diferitelor regimuri pentru stările comorbide

combinată cu insuficienţă cardiacă, cum ar fi diabetul zaharat de tip 2,

pentru care un program mai frecvent şi mai puțin viguros decât cel testat anterior în insuficienţa cardiacă ar putea fi de cel mai mare beneficiu.